

**И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко,
В.В. Фадеев**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Издание второе,
переработанное и дополненное*

Учебник для вузов

Рекомендовано Учебно-методическим
объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России в качестве учебника
для студентов медицинских вузов



Москва

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2007

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФПО ГОУВПО Московская медицинская академия им И.М. Сеченова *Н.А. Петунина*.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ГОУВПО Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. Акад. И.П. Павлова *Е.Н. Гринева*.

Д 26

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев

Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.: ил.
ISBN 978-5-9704-0529-1

В учебнике излагаются основы клинической эндокринологии. Особое внимание уделено практическим аспектам диагностики и лечения наиболее распространенных эндокринных заболеваний.

Предназначен для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и интернов, эндокринологов и врачей других специальностей.

УДК 616.4
ББК 54.15

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	8
Предисловие	10

Глава 1

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	13
---	----

1.1. Особенности обследования пациентов при эндокринных заболеваниях	13
1.2. Гормональное исследование	15
1.3. Инструментальные методы	23
1.4. Молекулярно-генетические методы	25
1.5. Гормонотерапия	25

Глава 2

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	29
--	----

2.1. Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы	29
2.2. Методы обследования пациентов с гипоталамо-гипофизарной патологией	32
2.2.1. Физикальные методы	32
2.2.2. Лабораторные методы	32
2.2.3. Инструментальные методы	33
2.3. Гормонально-неактивные объемные образования и инфиль- тративные процессы гипоталамо-гипофизарной области	36
2.4. Гиперпролактинемический гипогонадизм	43
2.5. Акромегалия и гигантизм	50
2.6. Гипопитуитаризм	57
2.7. Несахарный диабет	64
2.8. Синдром «пустого» турецкого седла	69

Глава 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	74
--------------------------------------	----

3.1. Анатомия и физиология щитовидной железы	74
3.2. Методы обследования пациентов с заболеваниями щитовидной железы	78
3.2.1. Физикальные методы	78
3.2.2. Лабораторные методы	79

3.2.3. Инструментальные методы	83
3.3. Классификация заболеваний щитовидной железы	87
3.4. Болезнь Грейвса	91
3.5. Эндокринная офтальмопатия	104
3.6. Гипотиреоз	113
3.6.1. Приобретенный гипотиреоз	114
3.6.2. Врожденный гипотиреоз	123
3.7. Тиреоидиты	128
3.7.1. Аутоиммунный тиреоидит	128
3.7.1.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит	128
3.7.1.2. Послеродовый, безболевого и цитокин-индуцированный тиреоидит	133
3.7.2. Подострый тиреоидит	138
3.7.3. Редкие тиреоидиты	142
3.8. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб	143
3.9. Йододефицитные заболевания	150
3.9.1. Эпидемиология йододефицитных заболеваний	150
3.9.2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы.	153
3.9.2.1. Диффузный эутиреоидный зоб	153
3.9.2.2. Функциональная автономия щитовидной железы	157
3.9.3. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода	162
3.10. Амiodарон-индуцированные тиреопатии	165
3.11. Рак щитовидной железы	170

Глава 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	176
4.1. Анатомия и физиология надпочечников	176
4.2. Методы обследования пациентов с заболеваниями надпочечников	182
4.2.1. Физикальные методы	182
4.2.2. Лабораторные методы	182
4.2.3. Инструментальные методы	183
4.3. Классификация заболеваний надпочечников	185
4.4. Синдром Кушинга	186
4.5. Гипокортицизм	196
4.6. Врожденная дисфункция коры надпочечников	203

4.7. Гиперальдостеронизм	209
4.8. Феохромоцитома	214
4.9. Инциденталомы (случайно выявленное объемное образование)	219

Глава 5

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛА

5.1. Анатомия и физиология женской репродуктивной системы.	223
5.2. Методы обследования в гинекологической эндокринологии	226
5.2.1. Физикальные методы	226
5.2.2. Лабораторные методы	226
5.2.3. Инструментальные методы	227
5.3. Аменорея	228
5.4. Климактерический синдром	234
5.5. Синдром поликистозных яичников	237

Глава 6

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ МУЖСКОГО ПОЛА

6.1. Анатомия и физиология мужской репродуктивной системы	244
6.2. Методы обследования в андрологии	247
6.2.1. Физикальные методы	247
6.2.2. Лабораторные методы	247
6.2.3. Инструментальные методы	249
6.3. Мужской гипогонадизм	249
6.4. Эректильная дисфункция	255
6.5. Гинекомастия	258

Глава 7

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

7.1. Классификация сахарного диабета	263
7.2. Клинические аспекты физиологии углеводного обмена	265
7.3. Лабораторная диагностика и критерии компенсации сахарного диабета	268
7.4. Препараты инсулина и инсулинотерапия	272

7.5. Сахарный диабет 1 типа	279
7.6. Сахарный диабет 2 типа	289
7.7. Острые осложнения сахарного диабета	301
7.7.1. Диабетический кетоацидоз	301
7.7.2. Гиперосмолярная кома	308
7.7.3. Гипогликемия	312
7.8. Поздние осложнения сахарного диабета	318
7.8.1. Диабетическая макроангиопатия	318
7.8.2. Диабетическая ретинопатия	322
7.8.3. Диабетическая нефропатия.	327
7.8.4. Диабетическая невропатия	331
7.8.5. Синдром диабетической стопы	335
7.9. Сахарный диабет и беременность	341

Глава 8

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	346
8.1. Анатомия и физиология паращитовидных желез	346
8.2. Методы обследования при заболеваниях паращитовидных желез	351
8.2.1. Физикальные методы	351
8.2.2. Лабораторные методы	351
8.2.3. Инструментальные методы	352
8.3. Первичный гиперпаратиреоз	353
8.4. Вторичный гиперпаратиреоз	359
8.5. Гипопаратиреоз	362
8.6. Остеопороз	366

Глава 9

ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	373
9.1. Анатомия и физиология эндокринной части поджелудочной железы	373
9.2. Методы обследования пациентов с гормонально-активными опухолями поджелудочной железы	375
9.3. Инсулинома	378
9.4. Гастронома	384
9.5. Глюкагонома	386
9.6. ВИПома	388
9.7. Карциноидный синдром	390

Глава 10	
ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ	396
10.1. Аутоиммунные полигландулярные синдромы	396
10.1.1. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	397
10.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа	399
10.2. Синдромы множественных эндокринных неоплазий	401
10.2.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа	402
10.2.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа	404
Глава 11	
НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ	408
11.1. Жировая ткань	408
11.2. Ожирение и метаболический синдром	410
11.3. Нервная анорексия	417

Список сокращений

17-ОНРg — 17-гидроксипрогестерон

5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксус-
ная кислота

L-T4 — левотироксин

АГ — артериальная гипертензия

АДГ — антидиуретический гормон

АИТ — аутоиммунный тиреоидит

АКТГ — адренокортикотропный
гормон

АЛД — адренолейкодистрофия

Ам ИТ — амиодароиндуцированный
тиреотоксикоз

АПС — аутоиммунный полиглан-
дулярный синдром

АРП — активность ренина плазмы

АТ-рТТГ — антитела к рецептору
ТТГ

АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину

БГ — болезнь Грейвса

БК — болезнь Кушинга

ВГ — врожденный гипотиреоз

ВГА — вторичный гиперальдостеро-
низм

ВГП — Вторичный гиперпаратиреоз

ВДКН — врожденная дисфункция
коры надпочечников

ВДРЩЖ — высококодифференциро-
ванный рак щитовидной
железы

ВИП — вазоактивный интенсти-
нальный пептид

ВМК — ванилил-миндальная
кислота

ГГ — гиперпролактинемический
гипогонадизм

ГК — глюкокортикоиды

ГНАГ — гормонально-неактивные
аденомы гипофиза

ГОК — гиперосмолярная кома

ГР — гормон роста

ГР-РГ — рилизинг гормон гормона
роста

ГСД — гестационный сахарный
диабет

ГСПГ — глобулин, связывающий
половые гормоны

ДКА — диабетический кетоацидоз

ДНЕ — диабетическая нейропатия

ДНФ — диабетическая нефропатия

ДР — диабетическая ретинопатия

ДЭА — дегидроэпиандростерон

ДЭА-С — дегидроэпиандростерон-
сульфат

E2 — эстрадиол

ИМТ — индекс массы тела

ИФР — инсулиноподобный фактор
роста

ЙДЗ — йододефицитные заболева-
ния

КК — кетоацидотическая кома

КРГ — кортикотропин-рилизинг-
гормон

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛПГ — липотропный гормон

МЙБГ — метайодбензилгуанидин

МРТ — магнитно-резонансная томография
МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы
МС — метаболический синдром
МСГ — меланоцитостимулирующий гормон
МЭН — синдром множественных эндокринных неоплазий
НА — нервная анорексия
НГНТ — нарушенная гликемия натощак
НД — несахарный диабет
НН — надпочечниковая недостаточность
НПХ — нейтральный протамин Хагедорна
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
ОБ — окружность бедер
ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест
ОТ — окружность талии
ПА — первичный гиперальдостеронизм
ПГП — первичный гиперпаратиреоз
ПЖЖ — поджелудочная железа
ПИЯ — синдром преждевременного истощения яичников
ПОМК — проопиомеланокортин
ПСМ — препараты сульфонилмочевины
ПТГ — паратгормон
ПТС — синдром пустого турецкого седла
ПТУ — пропилтиоурацил

ПЩЖ — парашитовидные железы
рТЗ — реверсивный трийодтиронин
РЩЖ — рак щитовидной железы
СД — сахарный диабет
СДС — синдром диабетической стопы
СК — синдром Кушинга
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СПЯ — синдром поликистозных яичников
СШС — синдром Шиена-Симмондса
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ТПО — тиреоидная пероксидаза
ТСГ — тироксин-связывающий глобулин
ТСП — таблетированные сахароснижающие препараты
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФА — функциональная автономия щитовидной железы
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХЕ — хлебная единица
ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ШЖ — щитовидная железа
ЭОП — эндокринная офтальмопатия

Предисловие

Эндокринология — область медицины, изучающая процессы биосинтеза и механизмы действия гормонов, этиологию, патогенез и клинические проявления как собственно эндокринных заболеваний, так и нарушений деятельности эндокринной системы при другой патологии. В более широком понимании эндокринология является наукой о гуморальной интегративной системе организма. Это одна из самых интенсивно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии.

Очевидно, что далеко не все положения эндокринологии как фундаментальной общеприкладной дисциплины могут быть сегодня осмыслены в клиническом аспекте и тем более использованы в практике. Вместе с тем ни у кого не вызывают сомнений те громадные достижения клинической эндокринологии, которые особенно ярко проявились в последние полвека. Еще полвека назад развитие у пациента эндокринного заболевания воспринималось почти как приговор, тогда как сейчас многие из них, будучи формально неизлечимыми, требующими пожизненной терапии, благодаря современным методам лечения и контроля позволяют пациенту жить абсолютно полноценной жизнью, выбирать профессию в соответствии со своими интеллектуальными и психологическими особенностями, иметь семью и здоровых детей.

На сегодняшний день уже очевидно, что без знания основ эндокринологии не состоится врач ни одной специальности. Это определяется не только колоссальной, порой эпидемической распространенностью эндокринопатий, но и тем, что обсуждаемые в рамках курса

эндокринологии проблемы распространяются далеко за пределы патологии семи классических эндокринных желез. Так, врачи практически всех специальностей используют гормонотерапию, а многие медицинские дисциплины в их современном виде при ближайшем рассмотрении, по сути, оказываются ни чем иным, как отдельной отраслью эндокринологии.

При написании учебника авторы использовали многолетний опыт преподавания на кафедре эндокринологии Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова, а переработка первого издания учебника базировалась на пятилетнем опыте его использования в педагогическом процессе. Кроме того, мы учли многочисленные пожелания и замечания наших коллег из большинства вузов России.

Объем второго издания учебника стал существенно меньше. Это продиктовано необходимостью **интенсификации процесса обучения**, поскольку, как показала практика, избыточный материал зачастую не позволяет студенту эффективно, за отведенное на это время, овладеть ключевыми позициями разбираемых проблем, поскольку его внимание рассеивается на менее значимые детали. В связи с этим первое издание учебника претерпело значительную переработку — можно сказать, что **учебник написан заново**. Основной акцент мы сделали на клинически значимые аспекты практической эндокринологии. Ряд глав, которые, по сути, дублировали учебники по другим дисциплинам, полностью сокращены. Материал второго издания учебника более четко рубрифицирован, алгоритмизирован и зачастую представлен в виде схем и таблиц. За прошедшие пять лет было издано большое число руководств и монографий, посвященных большинству аспектов эндокринологии, созданы несколько специализированных периодических изданий, в том числе электронных, представленных в глобальной сети Интернет. В связи с этим, мы сочли возможным придать новому изданию учебника **четкую и утилитарную функцию** — **быть базовым курсом для преподавания эндокринологии студентам и ординаторам**.

Новый учебник отвечает требованиям времени — он стал более динамичным, лаконичным, а по форме и стилю информационно более емким. Описанные принципы диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний базируются на современных принципах доказательной медицины и стандартах, принятых в международной клинической практике.

Имея опыт работы в области научно-практической литературы разных направлений, мы лишний раз убедились в том, что создание учебника, направленного на реализацию таких задач является более сложной задачей, чем, например, написание монографий по отдельным проблемам эндокринологии, где допустима широкая, часто неограниченная творческая фантазия.

Эндокринология развивается столь бурно, что многие руководства и учебники неизбежно устаревают уже к моменту выхода. Шесть же лет, прошедшие со времени выхода первого издания, до неузнаваемости изменили некоторые наши представления, которые в свое время могли показаться неоспоримыми. Но учебник — это всегда своеобразный срез какого-то этапа развития дисциплины, требующий постоянного обновления. Поэтому авторы с благодарностью примут критические замечания от своих коллег — преподавателей эндокринологии, а также практических врачей и студентов.

И. И. Дедов

Г. А. Мельниченко

В. В. Фадеев

март 2007 г.

Глава 1

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Подходы к обследованию пациентов с эндокринными заболеваниями принципиально не отличаются от принятых в клинике внутренних болезней, при этом необходимо учитывать, что нарушение функции эндокринной железы, как правило, сопровождается изменением со стороны нескольких, а иногда большинства органов и систем. Несмотря на то, что установление диагноза большинства эндокринопатий требует верификации лабораторными или инструментальными методами, доминирующее значение имеют данные анамнеза и физикального исследования.

Среди общих особенностей *анамнеза* эндокринопатий следует отметить, что за исключением сахарного диабета и ряда других заболеваний, эндокринная патология чаще развивается в относительно молодом возрасте. При нарушении функции большинства эндокринных желез происходит изменение массы тела, внешнего вида, физической активности и половой функции. Так, сам факт беременности и родов на протяжении предполагаемого анамнеза у женщины позволяет с высокой долей вероятности усомниться в наличии у нее тяжелого эндокринного заболевания. Наиболее значимые вопросы, которые необходимо обсудить при сборе анамнеза эндокринного заболевания, представлены в таблице. 1.1.

Для большинства наиболее распространенных в клинической практике заболеваний семейный анамнез для постановки диагноза имеет ограниченное значение (условным исключением можно считать сахарный диабет 2 типа). Это связано с тем, что большинство эндокринопатий являются не наследуемыми заболеваниями, а патологией с наследственной предрасположенностью.

Табл. 1.1. Данные анамнеза, типичные для многих эндокринных заболеваний

Снижение массы тела (часто выраженное)
Прибавка массы тела (редко выраженная)
Изменение внешнего вида и психики
Нарушение менструального цикла
Бесплодие
Снижение либидо
Эректильная дисфункция
Галакторея
Нарушение потоотделения (потливость, сухость кожи)
Нарушение роста волос (гипертрихоз, повышенное выпадение)
Кардиомиопатия (нарушение ритма, сердечная недостаточность)
Изменение артериального давления (гипотензия, гипертензия)
Нарушение пищевого поведения (анорексия, булимия)
Мышечная слабость
Переломы костей
Задержка роста
Семейный анамнез эндокринного заболевания

В детской эндокринологической практике удельный вес наследственных заболеваний существенно выше. Тем не менее ряд наследственных эндокринопатий может впервые манифестировать и у взрослых (синдром множественных эндокринных неоплазий). При многих эндокринных заболеваниях диагноз может быть с очень высокой долей вероятности установлен уже **при осмотре** пациента (табл. 1.2).

Табл. 1.2. Заболевания, диагноз которых часто очевиден при осмотре

Синдром Кушинга
Акромегалия
Болезнь Грейвса (при наличии офтальмопатии)
Синдром Тернера
Болезнь Аддисона

Сочетание яркой клинической симптоматики многих эндокринопатий с особенностями психики больных зачастую приводит к тому, что диагностическая концепция у врача зарождается уже при первом взгляде на пациента и опрос ведется активно, поскольку значимые для диагноза жалобы часто не предъявляются больным. Но иногда первое впечатление даже опытного эндокринолога не подтверждается при гормональном исследовании (например, при гипотиреозе).

В диагностике эндокринных заболеваний можно выделить 4 группы типичных ошибок:

1. Игнорирование очевидной клинической симптоматики. Наиболее часто эти ошибки допускаются при синдроме Кушинга и акромегалии, когда медленно развивающиеся клинические проявления воспринимаются как «возрастные» изменения или отдельные симптомы (артериальная гипертензия, ожирение, анемия), либо трактуются как самостоятельные заболевания.

2. Переоценка значимости лабораторных методов исследования. Определение уровня гормонов «на всякий случай» ведет к тому, что лабораторные данные возводятся в абсолютную диагностическую значимость. Очень часто источником ошибок при интерпретации данных гормонального исследования является игнорирование правил забора материала (добавление консерванта, антикоагулянта и проч.), а также несоблюдение самой методики гормонального исследования.

3. Переоценка значимости инструментальных методов исследования. Проведение УЗИ надпочечников или яичников, компьютерной или магнитно-резонансной томографии надпочечников или головы без анализа клинической картины и определения уровня необходимых гормонов часто служит неверным основанием для заключения о наличии патологии соответствующих органов. При этом варианты анатомического строения или несущественные отклонения от нормы также считаются прямым указанием на патологический процесс и приводят к постановке диагноза несуществующего заболевания.

4. Упорный поиск эндокринной патологии. У лиц с конституциональными особенностями обмена веществ, астеническими проявлениями, вегетативными расстройствами, алиментарными нарушениями, при злоупотреблении медикаментами, неврозах и других психических расстройствах нередко ведется настойчивый поиск эндокринных заболеваний. Ситуацию ухудшает бессистемное проведение большого числа гормональных и инструментальных исследований, у многих таких пациентов удается выявить какие-то клинически незначимые сдвиги, которые патогенетически не связаны с основным заболеванием.

1.2. ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Только в том случае, если на основании анамнеза или при анализе клинической картины заподозрено эндокринное заболевание, паци-

енту показано проведение соответствующего гормонального исследования, которое подтвердит или отвергнет это подозрение. Как указывалось, в большинстве случаев гормональное исследование имеет не ключевое, а верифицирующее значение для постановки диагноза. Для постановки диагноза ряда эндокринных заболеваний гормональное исследование вообще не используется (несахарный и сахарный диабет); в ряде же случаев гормональное исследование имеет диагностическое значение только в комплексе с биохимическими показателями (уровень кальция крови при гиперпаратиреозе). При гормональном исследовании может быть выявлено снижение продукции того или иного гормона (гипофункция железы), повышение уровня гормона (гиперфункция) и его нормальный уровень (табл. 1.3).

Табл. 1.3. Патогенез эндокринных заболеваний

Патогенез	Заболевание
Недостаточное выделение гормона (гипофункция эндокринных желез)	Гипотиреоз, сахарный диабет I типа, гипокортицизм
Избыточное выделение гормона (гиперфункция эндокринных желез)	Болезнь Грейвса, инсулинома, синдром Кушинга
Дисфункция эндокринной железы (избыточная продукция одного и недостаточная другого гормона)	Врожденная дисфункция коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы
Множественные аномалии (сочетания нескольких перечисленных нарушений)	Снижение продукции гонадотропинов при макросоматотропиноме
Морфологические изменения эндокринных желез без нарушения их функции	Гормонально-неактивная опухоль надпочечника (инциденталом), эутиреоидный зоб
Секреция аномального гормона*	Сахарный диабет вследствие продукции аномального инсулина
Резистентность к действию гормона*	Псевдогипопаратиреоз, резистентность к тиреоидным гормонам
Аномалии транспорта и метаболизма гормонов**	Семейная дисальбуминемическая гипотироксинемия

* Весьма редкие, порой казуистические эндокринные заболевания.

** Лабораторный феномен, не имеющий клинического значения.

Наиболее часто используемыми в клинической практике методами определения гормонов являются различные модификации радиоиммунного метода, а также получившие наибольшее распространение

в последнее десятилетие нерадиоактивные методики, в частности иммунохемилюминисцентный метод. Кроме того, свое значение полностью не потеряли химические методы определения ряда веществ (обычно это метаболиты гормонов и их предшественников).

При изучении функционального состояния эндокринных желез используются следующие методические подходы:

- определение исходного (базального) уровня того или иного гормона;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадианного ритма его секреции;
- определение уровня гормона в условиях функциональной пробы;
- определение уровня метаболита гормона.

Наиболее часто в клинической практике используется определение **базального уровня** того или иного гормона. Обычно кровь берется утром (в 8–9 часов) натощак, хотя прием пищи не отражается на продукции многих гормонов. Для оценки деятельности многих эндокринных желез (щитовидной, паращитовидных) оценки базального уровня гормона вполне достаточно. Так, уровень ТТГ и тиреоидных гормонов лишь незначительно варьирует на протяжении суток и в меньшей степени, чем многие другие гормоны зависит от внешних и внутренних факторов. При определении базального уровня гормона определенные сложности могут возникать в связи с циркуляцией в крови **нескольких молекулярных форм** одного и того же гормона. В первую очередь это касается паратгормона (см. гл. 8).

Большинство гормонов циркулирует в крови в связанном с белками-переносчиками состоянии. Как правило, уровень свободного, биологически активного гормона в крови в десятки или сотни раз ниже, чем общий (свободный + связанный) уровень гормона. В большинстве случаев существенно большее диагностическое значение имеет определение уровня **свободного гормона**. Это связано с тем, что на общем уровне гормона может отражаться любая динамика продукции его белка-переносчика. Кроме того, при определенных состояниях и при назначении ряда препаратов происходит изменение степени связывания гормона с его переносчиками, что может сказываться на результатах определения общего уровня гормона.

Уровни большинства гормонов имеют характерную суточную динамику (циркадианный ритм секреции), при этом очень часто эта динамика приобретает клиническое значение. Наиболее важна и иллюстративна в этом плане динамика продукции кортизола (рис. 1.1). Другими

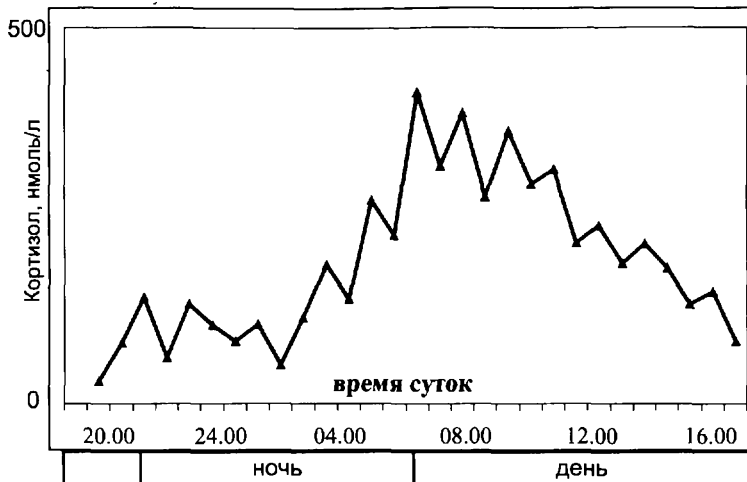


Рис. 1.1. Циркадианный ритм продукции кортизола

примерами в этом плане являются пролактин и гормон роста, ритм секреции которых также определяется циклом «сон-бодрствование». В основе патогенеза ряда эндокринных заболеваний лежит нарушение суточного ритма продукции гормона. Так, при болезни Кушинга базальный уровень кортизола в утренние часы может не отличаться от нормы, однако в дальнейшем на протяжении дня не происходит его физиологического снижения, в результате чего суммарная суточная продукция кортизола существенно возрастает, обуславливая развитие тяжелой патологии.

Помимо циркадианного ритма, на уровне гормона в крови может отражаться большинство **биологических параметров**. Для многих гормонов референтные показатели в значительной мере зависят от **возраста** (рис. 1.2). Так, продукция гормона роста максимальна в детстве и постепенно снижается по мере увеличения возраста. Уровень большинства половых гормонов, помимо собственно **пола**, в значительной мере определяется возрастом: по мере его увеличения происходит снижение уровня тестостерона у мужчин, а в постменопаузе значительно снижается продукция эстрадиола у женщин. Циклический характер функционирования половой системы у женщин определяет существенные отличия в уровне половых гормонов в различные **фазы менструального цикла**. В связи с этим определение половых гормонов у женщины репродуктивного возраста осуществляется на определен-

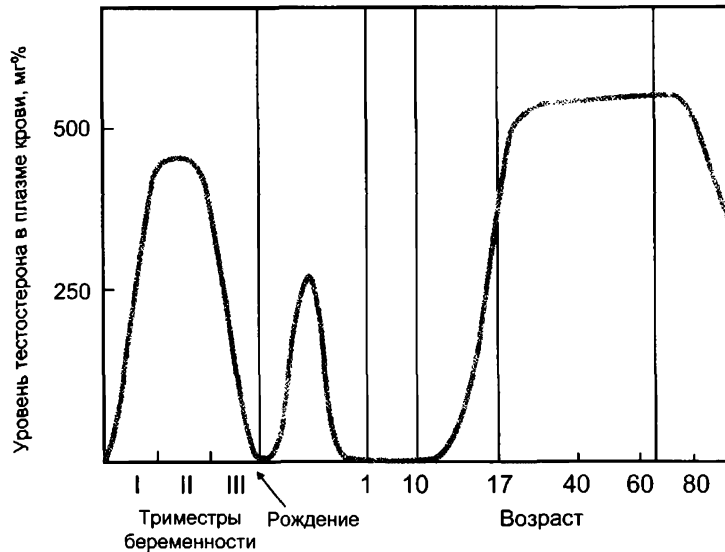


Рис. 1.2. Возрастная динамика продукции тестостерона у мужчин

ный день менструального цикла. Существенное изменение уровня многих гормонов происходит во время беременности, при этом на разных ее сроках интерпретация результатов гормонального исследования может существенно отличаться. Так, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в первой половине **беременности** снижен примерно у 30 % всех женщин, в то время как уровень хорионического гонадотропина (ХГ) достигает очень высоких показателей.

На уровень ряда гормонов могут оказывать влияние не только **сопутствующие соматические заболевания** и принимаемые по поводу них **лекарственные препараты**, но и такие факторы как **стресс** (кортизол, адреналин), особенности **экологии** (уровень тироксина в регионах с разным потреблением йода), состав принимаемой накануне **пищи** (С-пептид) и многие другие. Кроме учета указанных факторов, в интерпретации гормональных исследований в существенной мере ошибок позволяет избежать их проведение по определенным и достаточно строгим клиническим показаниям.

Основополагающим принципом оценки деятельности гипофиз-зависимых (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) и ряда других эндокринных желез является определение так называемых **диагностических пар гормонов**. В большинстве случаев продукция гормона регулируется

ется механизмом отрицательной обратной связи (рис. 1.3). Обратная связь может иметь место между гормонами, принадлежащими к одной системе (кортизол и АКТГ), или между гормоном и его биологическим эффектором (паратгормон и кальций). Кроме того, между гормонами, составляющими пару, не обязательно должно существовать прямое взаимодействие. Иногда оно опосредовано другими гуморальными факторами, электролитами и физиологическими параметрами (объем почечного кровотока, уровень калия и ангиотензин для пары ренина-альдостерон). Изолированная оценка показателей, составляющих пару, может стать причиной ошибочного заключения.

Оценка функции гипофиз-зависимых эндокринных желез по диагностическим парам осуществляется достаточно стандартно

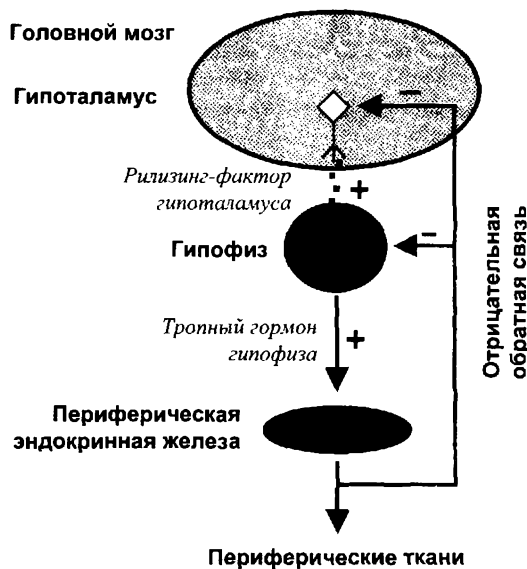


Рис. 1.3. Принцип регуляции функционирования эндокринных желез по типу отрицательной обратной связи.

Тропный гормон гипофиза стимулирует продукцию гормонов периферической эндокринной железой. Эти гормоны, в свою очередь, наряду с тем, что оказывают биологические эффекты на свои рецепторы в периферических тканях, подавляют продукцию тропного гормона и релизинг-гормона гипоталамуса. Функция последнего заключается в стимуляции продукции тропного гормона (иногда нескольких гормонов) гипофиза. В результате между продукцией гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и периферическими эндокринными железами устанавливается динамическое равновесие.

(рис. 1.4, 1.5). Нарушение функции периферических эндокринных желез бывает **первичным**, связанным с патологией самой этой железы, и **вторичным**, обусловленным патологией гипофиза. При **первичной гиподисфункции** периферической эндокринной железы (первичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм) в крови снижен

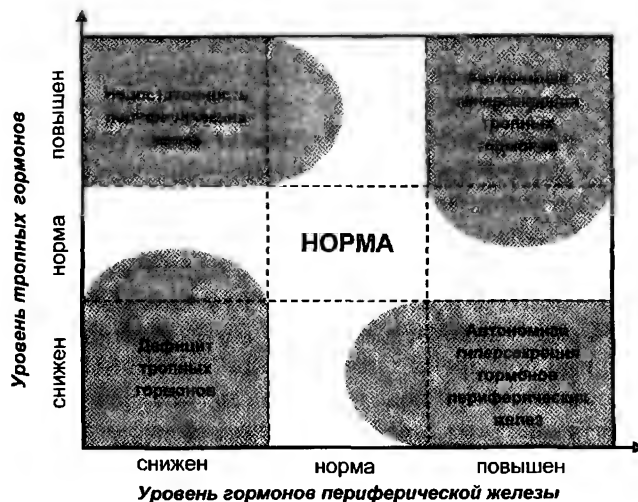


Рис. 1.4. Определение уровня поражения эндокринных желез по диагностическим парам

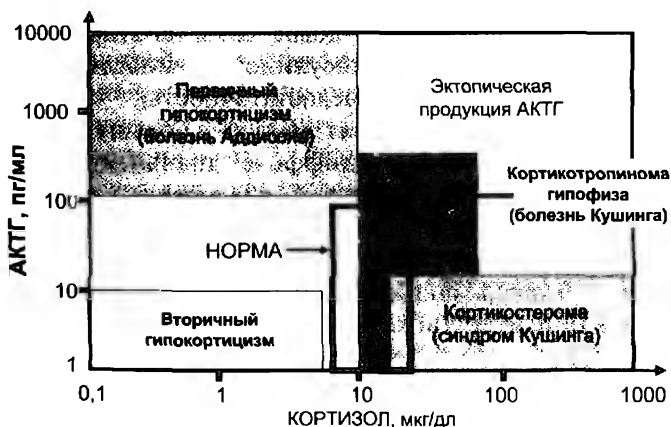


Рис. 1.5. Интерпретация результатов исследования уровня АКТГ и кортизола при нарушении функции надпочечников

уровень ее гормона (тироксина, кортизола, эстрадиола) и повышен уровень соответствующего тропного гормона гипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ). Первичный гипогонадизм в этой связи еще называют гипертрофическим. При **вторичной гипофункции** гипофиз-зависимой эндокринной железы снижение ее гормона обусловлено снижением продукции соответствующего тропного гормона (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм). В случае **гиперфункции** периферической эндокринной железы (болезнь Грейвса, кортикостерома надпочечника) уровни тропных гормонов (ТТГ, АКТГ) понижены за счет их подавления повышенным уровнем соответствующих периферических гормонов (тироксин, кортизол).

Несмотря на улучшение методов гормонального анализа, функциональные пробы и сегодня имеют большое значение в диагностике эндокринопатий. Функциональные пробы подразделяются на стимуляционные и супрессивные (подавляющие). Общий принцип проведения проб заключается в том, что стимуляционные пробы назначаются при подозрении на недостаточность эндокринной железы, а супрессивные — при подозрении на ее гиперфункцию.

При **стимуляционных пробах** в организм вводится стимулятор продукции того или иного гормона, после чего при отсутствии недостаточности эндокринной железы уровень этого гормона должен превысить некий критический уровень. Примерами стимуляционных проб являются: проба с хорионическим гонадотропином (при подозрении на первичный гипогонадизм), проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (при подозрении на вторичный гипогонадизм), проба с $^{1-24}$ АКТГ и инсулиновой гипогликемией (при подозрении на надпочечниковую недостаточность).

К **супрессивным пробам** относят малую и большую дексаметазоновые пробы (диагностика и дифференциальная диагностика синдрома Кушинга), пробу с глюкозой (диагностика акромегалии). В данном случае уровень того или иного гормона оценивают после введения в организм блокатора его продукции. В случае отсутствия автономной (или полуавтономной) гиперфункции железы, уровень этого гормона снизится ниже экспериментально определенного критического уровня.

Наряду с оценкой уровня гормонов в крови определенное диагностическое значение в ряде случаев может иметь определение их **экскреции с мочой**. Диагностическая ценность этих исследований, например определение экскреции свободного кортизола, сущест-

венно меньше таковой для современных функциональных тестов. Аналогичным образом в настоящее время практически полностью перестали использовать определение экскреции метаболитов гормонов, единственным исключением является определение уровня метаболитов катехоламинов для диагностики феохромоцитомы.

Проблемы гормональных исследований не заканчиваются взятием крови даже с соблюдением всех правил и учетом всех внешних и внутренних факторов, которые могут оказать влияние на их результаты. Большое значение также имеет соблюдение правил хранения и доставки биологических жидкостей (для ряда исследований отделение плазмы с использованием антикоагулянтов, замораживание образца, добавление консерванта и прочее), а также соблюдение методики проведения самого гормонального исследования. В последние годы широкое распространение получили полностью автоматизированные методы гормонального анализа, которые наряду с высокой производительностью позволяют минимизировать возможность ошибки, связанной с «человеческим фактором».

1.3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Инструментальные методы исследования завершают диагностический поиск при заболеваниях эндокринных желез. Наиболее часто используют ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Кроме того, в эндокринологии применяют специальные методы: ангиографию с селективным забором крови, оттекающей от эндокринной железы, для определения в ней уровня гормонов, радиоизотопное исследование (сцинтиграфия щитовидной железы), денситометрия костей. Основные инструментальные методы, использующиеся для диагностики эндокринных заболеваний, и их диагностическое значение представлены в табл. 1.4.

В связи с широким внедрением в клиническую практику на протяжении последних десятилетий визуализирующих методов (КТ, МРТ) диагностические и терапевтические проблемы нередко возникают при случайном обнаружении морфологических изменений эндокринных желез при отсутствии каких-либо клинических симптомов. Наибольшие проблемы в этом плане возникают при случайно выявленных объемных образованиях (**инциденталом**ах) надпочечников, гипофиза и щитовидной железы.

Табл. 1.4. Основные инструментальные методы исследования при эндокринных заболеваниях

Эндокринная железа	Метод исследования	Цель исследования (комментарии)
Гипофиз, гипоталамус	МРТ	Визуализация (метод выбора – МРТ)
	КТ	
	Рентгенография	Структура и контуры турецкого седла (информативность ограничена, целесообразна только при макроаденомах)
Щитовидная железа	УЗИ	Оценка размеров железы и узловых образований
	Сцинтиграфия	Оценка общего захвата и функциональной активности узловых образований, обнаружение эктопированной тиреоидной ткани и метастазов дифференцированного рака
	Пункционная биопсия	Цитологическая характеристика узловых образований
	МРТ	Оценка размеров загрудинного зоба, диагностика эндокринной офтальмопатии
Паращитовидные железы	УЗИ	Визуализация (доступна не всегда)
	Сцинтиграфия	Топическая диагностика гиперфункционирующей железы
Поджелудочная железа	МРТ, КТ, УЗИ, селективная катетеризация вен	Топическая диагностика гормонально-активных опухолей
Надпочечники	КТ, МРТ	Визуализация (имеют примерно одинаковую диагностическую ценность)
	Селективная катетеризация вен	Оценка гормональной активности объемных образований
	Сцинтиграфия	Топическая диагностика хромаффинных опухолей
Яичники	УЗИ	Визуализация
Яички	УЗИ	Визуализация

1.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Наряду с тем, что при помощи молекулярно-генетических методов происходит интенсивное изучение этиологии и патогенеза эндокринопатий, они начинают внедряться в клиническую практику для диагностики ряда заболеваний. Подавляющее большинство эндокринопатий относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью. Развитие этих заболеваний определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов. Диагностика этих заболеваний базируется исключительно на данных клинических, гормональных и инструментальных методов.

Для диагностики заболеваний, которые связаны с хромосомными и геномными мутациями (синдромы Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфелтера) достаточно информативен такой простой метод, как кариотипирование. В качестве скринингового теста, кроме того, может использоваться исследование полового хроматина.

Значительное число заболеваний связано с генными мутациями, которые подразделяются на аутосомно-доминантные (синдромы множественных эндокринных неоплазий), аутосомно-рецессивные (дефицит P450c21), сцепленные с половыми хромосомами (адренолейкодистрофия, синдром Каллманна), и для их диагностики, как правило, в качестве дополнительных методов может использоваться прямой генетический анализ, т.е. поиск типичной мутации. В табл. 1.5 приведены основные данные о наиболее известных наследственных синдромах в эндокринологии.

1.5. ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В настоящее время не существует такой области медицины, в которой бы не использовалась гормонотерапия. Применяют истинные гормоны, их аналоги, вещества с гормоноподобным действием и вещества, являющиеся антагонистами гормонов. Существует как минимум четыре варианта гормонотерапии:

1. **Заместительная терапия** препаратами гормонов при недостаточности эндокринной железы (тироксином при гипотиреозе, тестостероном при гипогонадизме). Она, как правило, является жизненно необходимой (гипотиреоз, гипокортицизм, сахарный диабет 1 типа). Основной целью заместительной терапии является назначение

Табл. 1.5. Некоторые наследственные

Синдром	Клинические проявления
<i>Хромосомные</i>	
Синдром Клайнфелтера	Гипергонадотропный гипогонадизм
Синдром Шеришевского-Тернера (46XO)	Гипергонадотропный гипогонадизм, аменорея, аплазия гениталий, низкорослость
<i>Дефект генов</i>	
Дефицит антимюллерового фактора (АМФ)	Мужской псевдогермафродитизм
<i>Дефект синтеза</i>	
Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН): дефицит P450c21	Гиперандрогения с дисгенезом наружных гениталий у девочек, сольтеряющий синдром, гирсутизм
<i>Нарушение периферического</i>	
Дефицит 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -HSD)	Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов
<i>Нарушение рецепции гормонов и пострецепторных</i>	
Инсулинорезистентность, лепречаунизм, синдром Рабсона-Мендельхала	Гиперинсулинемия, нарушение фертильности и психического развития
<i>Дефект ядерных</i>	
Резистентность к тиреоидным гормонам	Гипо- или эутиреоидное состояние при высоком уровне тироксина в крови, в ряде случаев симптомы тиреотоксикоза
<i>Дефект внутриклеточных</i>	
Синдром Олбрайта	Псевдогипопаратиреоз
<i>Множественные</i>	
Синдром МЭН-1 (синдром Вермера)	Гиперпаратиреоз, островково-клеточные опухоли, аденомы гипофиза
Синдром МЭН-2 (синдром Сиппла)	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз

синдромы в эндокринологии

Частота	Наследование	Генетический дефект
аберрации		
1 : 5000	Спонтанное нарушение мейоза родительских гамет	Полисомия по X-хромосоме (46X _n Y)
1 на 5000 девочек	То же	Моносомия X
пептидных гормонов		
Редко	Аутосомно-рецессивное	Точечная мутация гена АМФ на хромосоме 19
гормонов		
1 : 10 000	Аутосомно-рецессивное	Мутация, делеция или конверсия гена и псевдогена на хромосоме 6
метаболизма гормонов		
Редко	Аутосомно-рецессивное	Ген фермента расположен на хромосоме 1
механизмов передачи гормонального сигнала		
Редко	Аутосомно-рецессивное	Точечные мутации гена на хромосоме 19, дефекты α- и β-цепей рецептора инсулина
рецепторов гормонов		
Редко	Аутосомно-доминантное	Точечные мутации, сплайсмутации и делеции гена рецептора к тиреоидным гормонам на хромосоме 5
мессенджеров		
Редко	Аутосомно-доминантное	Активируемая миссенс-мутация гена Gsa-субъединицы на хромосоме 20
эндокринопатии		
1:50 000	Аутосомно-доминантное	Инактивация гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13)
1:25 000	То же	Точечные мутации Ret-протоонкогена на хромосоме 10 (регион 10p11.2)

гормона в физиологической, индивидуально адаптированной дозе и максимальная имитация физиологической продукции замещаемого гормона с учетом его циркадианного ритма и ряда других факторов. При неадекватно низкой дозе сохраняется симптоматика заболевания, передозировка ведет к тем же последствиям, что и эндогенная гиперпродукция гормона.

2. Фармакодинамическая терапия, при которой используют эффект гормонов на отдельные системы (терапия глюкокортикоидами при некоторых аутоиммунных заболеваниях; паратгормон для лечения остеопороза).

3. Супрессивная терапия, при которой один гормон назначают с целью подавления продукции другого. Как правило, гормоны периферических желез назначают с целью супрессии продукции тропных гормонов (терапия препаратами тиреоидных гормонов при некоторых формах зоба, эстрогены с целью контрацепции и прочее).

4. Стимулирующая терапия, которую, как правило, осуществляют для активации деятельности периферических эндокринных желез, для чего используют препараты тропных гормонов (гонадотропины для стимуляции овуляции, ТТГ для стимуляции захвата щитовидной железой йода).

Глава 2

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

2.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипофиз — железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости (рис. 2.1). Масса гипофиза составляет 0,5—0,7 г, размеры $1,3 \times 0,6 \times 1,0$ см, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин он больше, чем у мужчин). В гипофизе различают две доли: переднюю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз состоит из трех

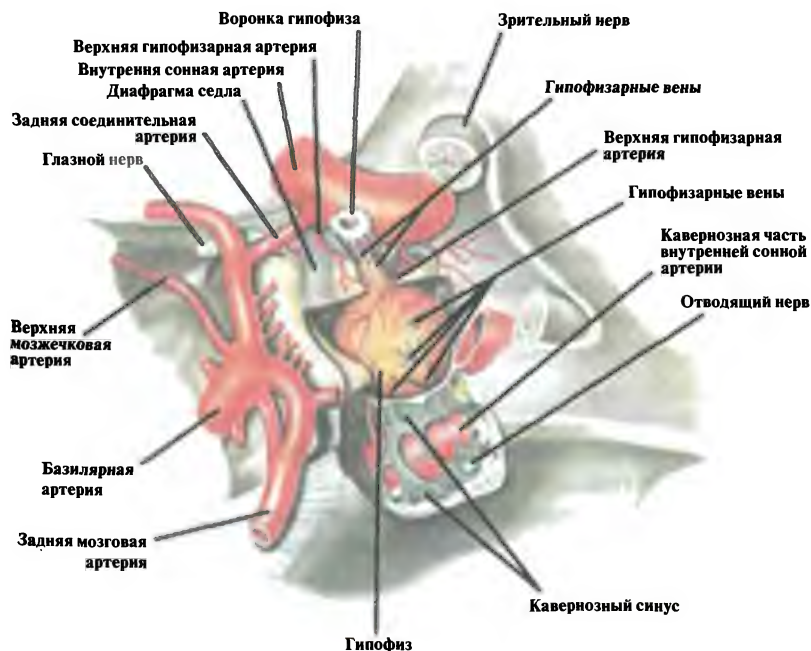


Рис. 2.1. Гипофиз (вид сверху)

типов клеток: ацидофильных, базофильных, составляющих группу хромофилов, и хромофобов. Ацидофильные (эозинофильные) клетки вырабатывают гормон роста (ГР; соматотрофы) и пролактин (лактотрофы), базофильные клетки — тиреотропный гормон (ТТГ; тиреотрофы), адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотрофы), а также гонадотропины (гонадотрофы): фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. Хромофобные клетки рассматривают как источник, из которого дифференцируются хромофилы.

В нейрогоипофизе оканчиваются волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Аксоны нейросекреторных клеток заканчиваются аксовазальными синапсами, по которым поступают секретируемые в ядрах гипоталамуса вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин.

Аденогипофиз является ключевым регулятором эндокринной системы. Секретируемые им гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) регулируют функцию периферических эндокринных желез: щитовидной, коры надпочечников, гонад. Другие гормоны (ГР, пролактин) оказывают прямое действие на органы и ткани-мишени.

Гипоталамус расположен на основании мозга и ограничен спереди перекрестом зрительных нервов, сзади мамиллярными телами, по бокам — зрительными нервами. Сверху в гипоталамическую область внедряется III желудочек мозга. Масса гипоталамуса взрослого человека составляет около 4 г. Проводящие пути тесно связывают гипоталамус с соседними структурами головного мозга. Взаимосвязь гипофиза и гипоталамуса осуществляется через портальную систему. **Портальная система гипофиза** включает первичную капиллярную сеть, которая контактирует с терминалями аксонов аркуатного, вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной ножки в переднюю долю гипофиза, где они распадаются на вторичную капиллярную сеть. Синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогащенная гормонами передней доли гипофиза, поступает в системный кровоток. Известные в настоящее время гормоны гипоталамуса подразделяют на гормоны, усиливающие (рилизинг-гормоны, либерины) и тормозящие (статины) выделение соответствующих тропных гормонов, при этом их роль не сводится к схеме один либерин (статин) — один гормон гипофиза. Так, тиролиберин может сти-

мулировать продукцию ТТГ и пролактина; гонадолиберин является общим рилизинг-гормоном для ЛГ и ФСГ; соматостатин подавляет секрецию ГР и АКТГ.

Пролактин — белковый гормон, основной физиологической функцией которого является обеспечение лактации. Стимулирующее влияние на секрецию пролактина оказывает процесс кормления грудью. Основным ингибитором секреции пролактина является дофамин, синтезирующийся в гипоталамусе.

Гормон роста (ГР, соматотропин) — полипептидный гормон эффекты которого на органы и ткани реализуются инсулиноподобным ростовым фактором-1 (ИРФ-1), синтезирующимися в печени под влиянием ГР. Основным эффектом ГР у детей и подростков является стимуляция продольного роста костей (преимущественно длинных трубчатых и в меньшей степени губчатых). Кроме того, ГР стимулирует синтез белка и задержку азота, оказывает липолитическое и анти-натрийуретическое действие. Введение физиологических доз ГР дает кратковременный инсулиноподобный (снижение гликемии), а затем контринсулярный эффект. Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами — рилизинг-гормоном ГР (соматолиберин, ГР-РГ) и соматостатином. В течение дня уровень ГР в плазме сохраняется низким; пик содержания ГР отмечается после приема пищи, и его уровень прогрессивно увеличивается во время сна. У растущих детей интегральная суточная продукция ГР существенно выше, чем у взрослых.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) в яичниках стимулирует овуляцию и синтез андрогенов клетками теки, а в яичках является регулятором продукции тестостерона клетками Лейдига.

Фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ) в яичниках стимулирует рост клеток гранулезы и секрецию эстрогенов; в яичках — вместе с тестостероном стимулирует сперматогенез (см. п. 5.1. и 6.1).

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) является стимулятором продукции кортизола и андрогенов в коре надпочечников (см. п. 4.1).

Основной функцией **тиреотропного гормона (ТТГ)** является стимуляция синтеза и секреции гормонов щитовидной железы, а также трофическое воздействие на тиреоциты (см. п. 3.1).

Самостоятельной и во многом автономной системой является **нейрогипофиз**, состоящий, как указывалось, из аксонов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон, АДГ) является белком, состоящим из 9 аминокислот. Рецепторы АДГ находятся в дистальных извитых канальцах нефрона; их активация приводит к усилению реабсорбции воды. В физиологических условиях секреция АДГ регулируется осморецепторами гипоталамуса: гиперосмолярность плазмы приводит к стимуляции секреции АДГ. Другими непрямыми стимуляторами секреции АДГ являются гиповолемия и артериальная гипотензия.

Окситоцин так же, как и вазопрессин, состоит из 9 аминокислот, но отличается от него двумя аминокислотными остатками. Окситоцин, воздействуя на мускулатуру матки, увеличивает силу ее сокращений, обеспечивая таким образом родовую деятельность и послеродовое сокращение матки. Стимулируя сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез, окситоцин способствует поступлению молока в млечные протоки. Физиологическими стимуляторами секреции окситоцина являются растяжение половых путей женщины и кормление грудью.

2.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

2.2.1. Физикальные методы

Клиническая картина гипоталамо-гипофизарной патологии отличается значительным разнообразием, поэтому какие-либо специфические физикальные методы для обследования пациентов с патологией гипофиза отсутствуют. Тем не менее, вопреки бытующим представлениям, именно данные клинической картины имеют наибольший удельный вес для постановки диагноза.

2.2.2. Лабораторные методы

Для диагностики нарушения продукции гипофизарных гормонов чаще всего используется определение базального уровня гормонов, реже различные функциональные пробы (табл. 2.1). Исследование уровня гипоталамических гормонов клинического значения в настоящее время не имеет.

Табл. 2.1. Лабораторная диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний

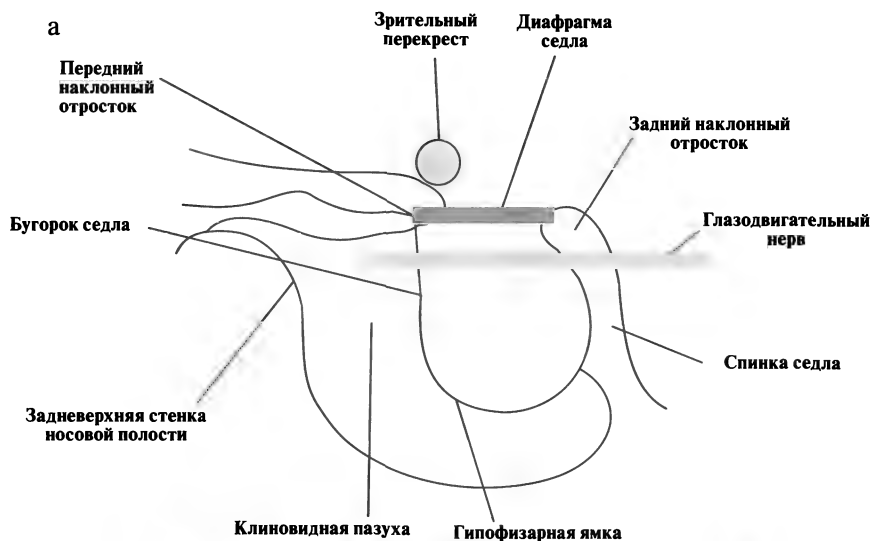
Гормон	Оценка продукции	
	Дефицит	Избыток
ГР	Тест с инсулиновой гипогликемией. Исходно утром натощак оценивается базальный уровень глюкозы, ГР и кортизола. В/в вводится инсулин короткого действия (0,1–0,2 Ед/кг). На фоне развития гипогликемии ($< 2,2$ ммоль/л) уровень ГР в норме превышает 5 мкг/л, кортизола – 500 нмоль/л	Уровень ИРФ-1* значительно более информативен, чем базальный уровень ГР. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ): утром натощак принимается 75 г глюкозы, уровень ГР оценивается с 30-минутным интервалом на протяжении 150 минут, в норме он подавляется до уровня менее 0,5 мкг/л
ТТГ	Сочетание сниженных базальных уровней ТТГ и свободного Т4	Казуистически редкая патология (ТТГ↑, Т4↑)
ЛГ, ФСГ	Базальные уровни ЛГ, ФСГ и половых гормонов снижены	Казуистически редкая патология
АКТГ	Тест с инсулиновой гипогликемией (см. выше и гл. 4)	Малая и большая дексаметазоновая пробы (см. гл. 4)
Пролактин	В подавляющем большинстве случаев не имеет патологического значения	Базальный уровень пролактина повышен

*ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор.

2.2.3. Инструментальные методы

К инструментальным методам, которые используются для визуализации гипоталамо-гипофизарной области, относятся рентгенокраниография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Среди дополнительных методов следует указать на **определение полей зрения** (периметрия), которое показано пациентам с макроаденомами гипофиза, а также после перенесенных нейрохирургических вмешательств, которые могут осложниться спячным процессом с нарушением зрительной функции.

Рентгенодиагностика интраселлярных опухолей гипофиза основывается на определении размеров турецкого седла. В норме размеры турецкого седла составляют: сагитальный — 12–15 мм, вертикальный — 8–9 мм (рис. 2.2).



б



Рис. 2.2. Рентгенокраниография:

- а — рентгенографические ориентиры турецкого седла;
- б — рентгенограмма турецкого седла в норме

Большие аденомы гипофиза вызывают значительное увеличение размеров, расширение входа в турецкое седло, истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла, двухконтурность (нечеткое очертание одного или двух контуров) седла, как правило, не представляют диагностических трудностей (рис. 2.3). При микроаденомах гипофиза, которые не выходят за пределы турецкого седла, какие-либо изменения на рентгенограммах чаще всего отсутствуют.

Более информативным и относительно недорогим методом визуализации гипофиза является **КТ**. Тем не менее факторами, существенно ограничивающими его использование, являются плоскостной характер изображения, помехи от костных структур, невозможность дифференцировать небольшие патологические образования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности цереброспинальной жидкости или нормальной мозговой ткани.

Методом выбора визуализации гипофиза и гипоталамуса, а также методом выбора топической диагностики новообразований гипоталамо-гипофизарной области является **МРТ** (рис. 2.4). Она позволяет различить малейшие изменения структуры гипофиза, наличие кистозного компонента опухоли, кисты, кровоизлияния и проч. Костная ткань и различные обызвествления на МРТ не дифференцируются.



Рис. 2.3. Рентгенограмма черепа при макроаденоме гипофиза

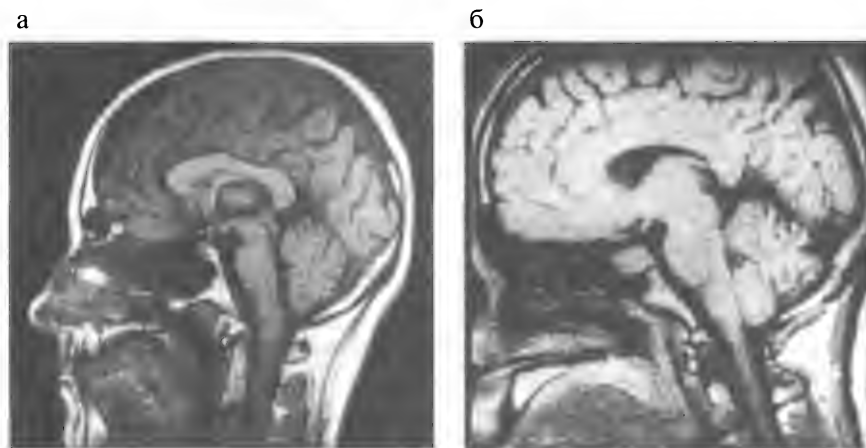


Рис. 2.4. Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области:

а — норма (сагиттальная проекция);

б — макроаденома гипофиза (сагиттальная проекция)

Использование контрастных веществ значительно увеличивает диагностические возможности МРТ. Важным преимуществом МРТ является отсутствие лучевой нагрузки и, таким образом, возможность многократного динамического обследования пациента.

2.3. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

К этой группе патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области относятся гормонально-неактивные аденомы, краниофарингиома, редко встречающиеся инфильтративные заболевания, такие как гистиоцитоз X, саркоидоз, а также такие объемные образования, как кисты, гемангиомы, ганглионевриномы, гамартомы и др.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ) представляют собой аденомы гипофиза, протекающие без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов. Объединение всех этих отличающихся по этиологии процессов продиктовано тем, что они вызывают сходные клинические проявления и синдромы (табл. 2.2).

Этиология

В настоящее время развитие как ГНАГ, так и других аденом гипофиза связывается с моноклональными соматическими мутациями. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров. Многие ГНАГ, которые клинически себя не проявляют гиперпродукцией какого-либо гормона, на самом деле могут продуцировать гликопротеидные гормоны (гонадотропины, α -субъединицу гликопротеидных гормонов), которые выявляются при иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли. Характер роста ГНАГ варьирует от весьма медленного, замершего на стадии микроаденомы, вплоть до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и неврологической симптоматикой.

Табл. 2.2. Гормонально-неактивные объемные образования и инфильтративные процессы гипоталамо-гипофизарной области

Этиология	Соматическая мутация для гормонально-неактивных аденом гипофиза (ГНАГ). Для краниофарингиомы — нарушение эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке
Патогенез	Деструктивный процесс в гипоталамо-гипофизарной области с формированием той или иной выраженности дефицита продукции гормонов гипофиза в сочетании с неврологической симптоматикой
Эпидемиология	На долю ГНАГ приходится 25 % всех аденом гипофиза (70 % всех супраселлярных аденом гипофиза). По аутопсийным данным распространенность микроинциденталом гипофиза достигает 10–25 %
Основные клинические проявления	При инциденталом гипофиза — отсутствуют. Аденогипофизарная недостаточность, сахарный диабет, гиперпролактинемия, неврологическая симптоматика (хиазмальный синдром, паралич черепно-мозговых нервов)
Диагностика	МРТ головного мозга, гормональное подтверждение дефицита тропных гормонов гипофиза

Окончание табл. 2.2

Дифференциальная диагностика	ГНАГ необходимо дифференцировать от гормонально активных аденом гипофиза, прежде всего пролактином
Лечение	Хирургическое + заместительная терапия гипофизарной недостаточности. При случайно выявленных ГНАГ небольшого размера при отсутствии гипофизарной недостаточности и неврологической симптоматики — МРТ в динамике
Прогноз	Подавляющее большинство случайно выявленных ГНАГ (инциденталомы гипофиза) не приобретают клинического значения. После операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом в большинстве случаев удается ликвидировать неврологическую симптоматику, но той или иной выраженности гипофизарная недостаточность, как правило, сохраняется

Краниофарингиома — гипоталамическая опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке (эпителиальное выпячивание задней стенки глотки зародыша, являющееся зачатком аденогипофиза). Развитие опухоли связано с нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Опухоль может локализоваться в гипоталамусе, III желудочке, турецком седле и чаще имеет кистозное строение. Краниофарингиомы гормонально неактивны, в основе клинических проявлений опухоли лежит механическое сдавление окружающих структур головного мозга.

Среди опухолей гипоталамической области, помимо краниофарингиомы, встречаются глиомы, гемангиомы, дисгерминомы, гамартомы, ганглионевриномы, эпендимомы, медуллобластомы, липомы, нейробластомы, лимфомы, плазмоцитомы, коллоидные и дермоидные кисты, саркомы. Вовлечение в патологический процесс гипоталамуса возможно при диссеминированном специфическом или неспецифическом инфекционном процессе, а также при диссеминации системных заболеваний.

Патогенез

Патогенез ГНАГ и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью

деструктивного процесса, а также возрастом, в котором развивается то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов, выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

- ◆ *Аденогипофизарная недостаточность* (см. п. 2.6.), выраженность которой может варьировать, начиная от выпадения какой-то одной функции (дефицит гормона роста или гонадотропинов) вплоть до пангипопитуитаризма.
- ◆ *Несахарный диабет* (см. п. 2.7.). При низком повреждении ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина аксонами срединного возвышения, и несахарный диабет не развивается. При деструктивном процессе в области гипоталамуса или высоком повреждении ножки гипофиза продукция вазопрессина снижается.
- ◆ *Гиперпролактинемия* (см. п. 2.4.). Наиболее частым гормональным феноменом при ГНАГ является различной выраженности гиперпролактинемия. Причиной гиперпролактинемии при сдавлении ножки гипофиза опухолью или при инфильтративном процессе является прекращение поступления дофамина, который подавляет продукцию пролактина. Наряду с гиперпролактинемией полное сдавление или деструкция ножки гипофиза сопровождается дефицитом всех остальных гормонов аденогипофиза (ЛГ, ФСГ, ГР, ТТГ, АКТГ). Указанный феномен известен под названием *синдром изолированного гипофиза*.
- ◆ *Хиазмальный синдром* (битемпоральная гемианопсия), обусловленный сдавлением крупной аденомой гипофиза перекреста зрительных нервов (рис. 2.5).

Эпидемиология

На долю ГНАГ приходится 25 % всех аденом гипофиза (самая частая аденома гипофиза); среди опухолей с супраселлярной локализацией 70 % всех аденом являются ГНАГ. По аутопсийным данным распространенность микроинсиденталом гипофиза достигает 10–25 %. Частота новых случаев клинически значимых ГНАГ ориентировочно составляет 6 случаев на 1 млн. населения в год.

Краниофарингиома является редким заболеванием, но самой частой супраселлярной опухолью у детей (5–10 % опухолей головного мозга у детей).

Гемангиомы с поражением гипоталамуса выявляются во время перинатального периода и до 2 лет.

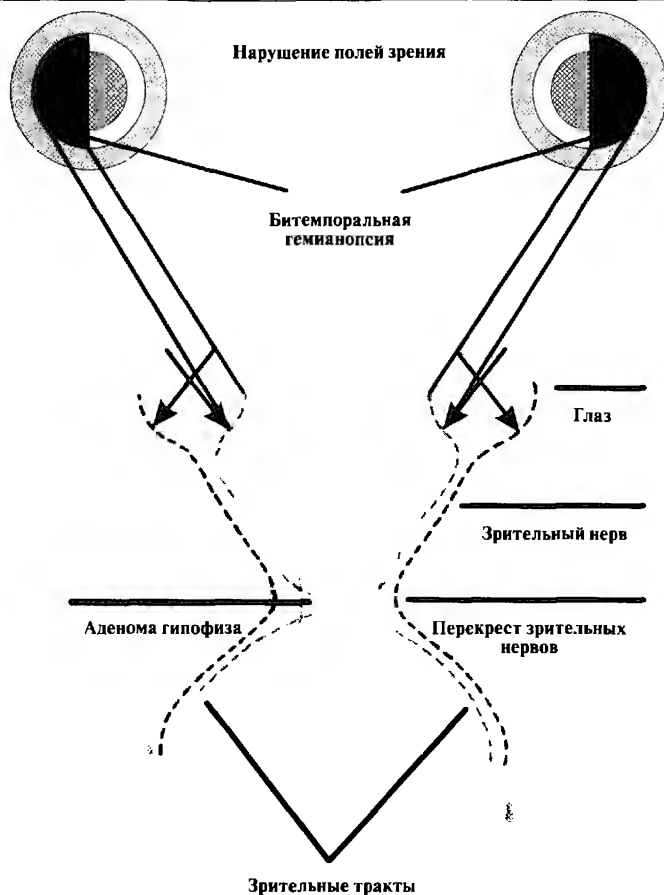


Рис. 2.5. Формирование хиазмального синдрома (битемпоральная гемианопсия) при экстраселлярном росте аденомы гипофиза

Дисгерминома и гамартрома обычно диагностируются в возрасте от 2 до 25 лет. В возрасте от 10 до 25 лет могут появиться дермоидные опухоли, липомы, нейробластомы.

Время манифестации **глиомы** достаточно обширно — от периода новорожденности до 50 лет.

Клинические проявления

Клиническая симптоматика определяется набором и выраженностью упомянутых выше синдромов.

◆ **Аденогипофизарная недостаточность.** Наиболее частым и ранним симптомом у женщин являются нарушения менструального цикла вплоть до аменореи. Это заставляет женщин обращаться к гинекологу, что позволяет устанавливать диагноз на относительно более ранних стадиях опухолевого процесса, чем у мужчин, которые не склонны обращаться за медицинской помощью при появлении эректильной дисфункции. Реже на первый план выступают другие проявления гипофизарной недостаточности: прогрессирующая общая слабость и гипотония как проявления вторичного гипокортицизма и гипотиреоза. В ряде случаев развивается развернутая клиническая картина пангипопитуитаризма (см. п. 2.6). При развитии ГНАГ, краниофарингиомы или другого деструктивного процесса гипоталамо-гипофизарной области в детском возрасте, как правило, происходит задержка полового и физического развития (задержка роста, отсутствие пубертата).

◆ **Несахарный диабет.** Клинически проявляется выраженной полиурией (без глюкозурии) и полидипсией (см. п. 2.7). Нарушение водного обмена может иметь трехфазный характер: вначале остро развивается полиурия, затем примерно на 7–10 день у молодых пациентов следует фаза нормального водного обмена и, наконец, стойкое развитие несахарного диабета. Эта триада объясняется тем, что вначале остро утрачивается поступление АДГ в заднюю долю гипофиза, затем происходит ее аутолиз с выделением гормонов в кровоток и, наконец, наступает полное прекращение поступления в кровь АДГ. Степень полиурии тем ниже, чем ниже уровень кортизола. По мере снижения продукции АКТГ (в рамках прогрессирующего гипопитуитаризма) уменьшается и выраженность полиурии (*синдром Ханна*). Это связано с антагонистическим взаимодействием кортизола и АДГ.

◆ **Гиперпролактинемия.** Как правило, протекает бессимптомно, но ряд проявлений (аменорея) могут быть обусловлены как повышением продукции пролактина, так и гипогонадотропным гипогонадизмом.

◆ **Неврологическая симптоматика:** хиазмальный синдром (при ГНАГ в 75 % случаев — битемпоральная гемианопсия, в 15 % случаев — квадрианопсия), паралич черепно-мозговых нервов, головная боль, тошнота, рвота.

Диагностика

У пациентов с соответствующей симптоматикой проводится МРТ гипофиза. Обычно к моменту установления диагноза ГАНГ имеют значительные размеры и выраженные нейроофтальмологические

проявления. При краниофарингиоме в 80 % случаев при рентгенографии в опухоли выявляются кальцинаты. При гормональном исследовании выявляется той или иной выраженности дефицит тропных гормонов гипофиза (см. табл. 2.1), гиперпролактинемия (как правило, легкая или умеренная).

Дифференциальная диагностика

При **гиперпролактинемии** необходима дифференциальная диагностика ГНАГ с пролактиномой, что имеет принципиальное клиническое значение, поскольку в последнем случае пациенту показано лишь консервативное лечение дофаминомиметиками. Быстрый рост опухоли и небольшое (до 200 мкг/л) увеличение уровня пролактина более характерны для гормонально-неактивной аденомы. В качестве маркера ГНАГ предлагается исследование уровней хромогранинов и секретогранина, а также β -ХГЧ.

Краниофарингиому необходимо дифференцировать от других заболеваний, протекающих с задержкой полового и физического развития и гипопитуитаризмом, а также от других опухолей гипофиза и головного мозга. Опухолевые процессы гипоталамо-гипофизарной области нередко приходится дифференцировать от системных и генетических поражений.

Лечение

Хирургическое лечение (удаление опухоли) при ГНАГ показано при макроаденомах супраселлярной локализации, а также при наличии неврологической симптоматики (хиазмальный синдром) и гипофизарной недостаточности, при этом в большинстве случаев возможен трансфеноидальный доступ. Кроме того, хирургическое лечение показано в большинстве случаев краниофарингиом. Большинство ГНАГ и краниофарингиом радиорезистентны. При парциальном и тотальном гипопитуитаризме показана заместительная гормонотерапия (см. п. 2.6). При **случайно выявленных ГНАГ** (инциденталомас) и отсутствии данных за гормональную активность показано динамическое наблюдение: при образованиях менее 1 см контрольная МРТ проводится в сроки через 1,2 и 5 лет, при образованиях более 1 см — через 6 месяцев, а далее через 1, 2 и 5 лет.

Прогноз

После операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом зрительная функция восстанавливается в большинстве случаев. Полное восстановление функции аденогипофиза после операций по поводу

гормонально неактивных макроаденом и крупных краниофарингиом происходит только в 10 % случаев, в связи с чем большая часть пациентов после операции продолжает получать заместительную терапию в том или ином объеме. Для краниофарингиомы характерны рецидивы после удаления первичной опухоли. Большинство случайно выявленных гормонально неактивных микроаденом (инциденталом) характеризуется постоянством размеров или очень медленным ростом и весьма редко приобретает клиническое значение с развитием гипофизарной недостаточности, гиперпролактинемии или неврологической симптоматики.

2.4. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМичесКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) — клинический синдром, обусловленный избытком пролактина, включающий той или иной степени гипогонадизм и патологическое отделяемое из молочных желез (необязательный признак) (табл. 2.3).

Табл. 2.3. Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ)

Этиология	1. Самостоятельное заболевание (микропролактинома, макропролактинома, идиопатический ГГ) 2. В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (гормонально-неактивные аденомы, синдром «пустого» турецкого седла и прочее) 3. Симптоматический ГГ (медикаментозный, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность)
Патогенез	Блокада пролактином циклического выделения гонадолиберина, ЛГ, ФСГ, гиполутеиновая дисфункция яичников, ановуляция, гипоэстрогения
Эпидемиология	Пролактинома — самая частая функционирующая аденома гипофиза. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин; макропролактиномы — с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8 % женщин с олигоменореей

Окончание табл. 2.3

Основные клинические проявления	Нарушения менструального цикла, бесплодие, патологическая галакторея, снижение либидо, эректильная дисфункция, при макроаденомах хиазмальный синдром, легкий гирсутизм, депрессивные расстройства
Диагностика	1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии 2. Исключение симптоматических форм ГГ 3. МРТ головного мозга
Дифференциальная диагностика	Другие аденомы гипофиза, макропролактинемия, соматическая патология (почечная недостаточность и проч.), физиологическая галакторея, нервно-рефлекторная галакторея
Лечение	Агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин); в относительно редких случаях резистентности при макроаденомах — хирургическое
Прогноз	Благоприятный: агонисты дофамина весьма эффективны даже при макропролактиномах с хиазмальным синдромом

Понятия **гиперпролактинемия** и ГГ не являются синонимами. Гиперпролактинемия (повышение сывороточного уровня пролактина) подразделяется на физиологическую (при беременности, лактации, у новорожденных), бессимптомную (биохимическую) и патологическую.

Этиология

Этиологическая классификация ГГ представлена в табл. 2.4. Он может быть самостоятельным заболеванием, а также результатом другой гипоталамо-гипофизарной патологией или носить симптоматический характер.

Ранее существовала концепция, рассматривающая **идиопатические формы ГГ** (аденома отсутствует), **микропролактиномы** и **макропролактиномы** как стадии единого процесса, при котором снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина приводит сначала к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом гипофиза.

Табл. 2.4. Этиология гиперпролактинемического гипогонадизма

Самостоятельное заболевание	— Микропролактинома — Макропролактинома — Идиопатический ГГ
В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	— Соматопролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы — Синдром «пустого» турецкого седла — Гормонально неактивные аденомы гипофиза — Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, эктопические пинеаломы, менингиомы и т.д.) — Инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз X, саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит)
Симптоматический ГГ	— Патология периферических эндокринных желез: - первичный гипотиреоз; - поликистоз яичников; - врожденная дисфункция коры надпочечников — Прием медикаментов с антидофаминомиметической активностью (метоклопрамид, нейролептики, антидепрессанты, метилдофа, омепразол, зидовудин и др.), наркотиков — Печеночная и почечная недостаточность — Внегипофизарная продукция пролактина

В настоящее время доминирует гипотеза первично гипофизарного поражения (аденомы), которая возникает вследствие соматической мутации; конкретная мутация до настоящего времени не идентифицирована. Этиология идиопатического ГГ, при котором отсутствуют аденома гипофиза и другие видимые причины повышения уровня пролактина, неизвестна.

Причиной развития гиперпролактинемии и ГГ **в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями**, как правило, является нарушение анатомических взаимоотношений гипофиза и гипоталамуса, в результате которого происходит сдавление ножки гипофиза, приводящее к нарушению поступления в него дофамина, ингибирующего продукцию пролактина. Любые факторы, приводящие к сни-

жению продукции дофамина, начиная от приема ряда медикаментов, заканчивая многими соматическими и эндокринными заболеваниями могут обусловить развитие **симптоматического ГГ** и гиперпролактинемии.

Пролактин может циркулировать в различных молекулярных формах, при этом пролактин с большей, чем в норме (23 кДа) молекулярной массой (макропролактин) не обладает биологической активностью и представляет собой либо комплекс пролактин-антитело к пролактину, либо димеры и тетрамеры пролактина.

Макропролактинемия не сопровождается явной симптоматикой, не требует лечения и обычно выявляется случайно (бессимптомная, биохимическая гиперпролактинемия).

Патогенез

В основе патогенеза ГГ лежит гиперсекреция пролактина, который блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гиполютеиновой дисфункции яичников, ановуляции, гипоестрогении.

Ряд симптомов обусловлен экстрагенитальным действием пролактина: увеличение конверсии углеводов в жиры способствует ожирению; стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию «мягкой» гиперандрогении, и, наконец, гиперпролактинемия способствует формированию синдрома остеопении, влияя на обмен витамина D, что усугубляется дефицитом эстрогенов. Пролактин вызывает лактацию и снижает либидо. Развивающийся на фоне гиперпролактинемии дефицит эстрогенов вызывает диспареунию и способствует ожирению.

Эпидемиология

Пролактинома является наиболее частой функционирующей аденомой гипофиза. Аутопсийные исследования обнаружили микропролактиномы у 10 % умерших. Микропролактиномы встречаются в несколько раз чаще, чем макропролактиномы, при этом в большей степени у женщин. Макропролактиномы встречаются с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Суммарно патологическая и биохимическая гиперпролактинемия встречается в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8 % женщин с олигоменореей. Средний возраст женщин при дебюте заболевания — 25–30 лет, мужчин — 45–50 лет.

Клинические проявления

Клиническая картина значительно варьирует от бессимптомного течения даже в случае значительно повышения уровня пролактина, до развернутой симптоматики (аменорея, галакторея, бесплодие). Наиболее частыми симптомами ГГ являются:

1. Нарушения менструального цикла варьируют от опсоолигоменореи до аменореи, чаще всего вторичной.

2. Бесплодие (первичное и вторичное) является одной из основных жалоб при ГГ, а устранение бесплодия для многих женщин является основной целью лечения. При гинекологическом осмотре могут выявляться гипоплазия матки, отсутствие симптома «зрачка», симптома «натяжения» слизи. У заболевших в допубертатном периоде могут отмечаться гипоплазия клитора, малых половых губ.

3. Патологическая галакторея редко бывает первым симптомом ГГ (не более чем в 20 % случаев). Ее выраженность варьирует от обильной и спонтанной до единичных капель при сильном надавливании. Фиброзно-кистозная мастопатия и рак молочной железы у пациенток с ГГ встречаются не чаще, чем в среднем в популяции. Типична жировая инволюция молочной железы, не соответствующая возрасту.

4. Снижение либидо, аноргазмия, фригидность, сухость во влагалище имеют место у большинства пациенток, но эти жалобы редко предъявляются активно.

5. Эректильная дисфункция является основной жалобой у мужчин; может выявляться олигоспермия; гинекомастия и галакторея встречаются крайне редко.

6. Неврологическая симптоматика при макроаденомах (хиазмальный синдром, головные боли, паралич черепно-мозговых нервов).

7. Прочие возможные симптомы: умеренное ожирение (около 80 % пациенток), избыточный рост волос на лице, вокруг сосков и по белой линии живота (25 % пациенток), депрессивные расстройства.

Диагностика

1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии при гормональном исследовании у пациента с соответствующей клинической симптоматикой. Однократное обнаружение в крови повышенного уровня пролактина еще не позволяет установить диагноз ГГ. Сам по себе уровень пролактина может косвенно свидетельствовать о генезе ГГ. Так, при уровне пролактина более 3000 мЕд/л, как правило, имеет место адено-

ма гипофиза. При идиопатическом и медикаментозном ГГ он существенно ниже.

2. Исключение симптоматических форм ГГ (определение функционального состояния щитовидной железы, исключение синдрома поликистозных яичников, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний).

3. МРТ головного мозга с целью визуализации аденомы или установления идиопатического характера ГГ.

Дифференциальная диагностика

- ◆ Гормонально неактивные аденомы гипофиза (см. п. 2.3) и синдром «пустого» турецкого седла (см. п. 2.8). При ГНАГ уровень пролактина, как правило, повышен лишь умеренно. Кроме того, такие аденомы не уменьшаются на фоне терапии дофаминомиметиками.
- ◆ Гормонально-активные опухоли гипофиза (соматотропинома, пролакто-соматотропинома).
- ◆ Симптоматическая гиперпролактинемия (первичный гипотиреоз, употребление наркотиков и т.д.).
- ◆ Макропролактинемия можно заподозрить по отсутствию специфической клинической картины и подтвердить с помощью определения макропролактина.
- ◆ Соматическая патология (почечная недостаточность и проч.).
- ◆ Физиологическая галакторея (может сохраняться до 2–3 лет после рождения ребенка и окончания грудного вскармливания).
- ◆ Нервно-рефлекторная галакторея и гиперпролактинемия (астеноневротическое расстройство с элементами канцерофобии, при котором пациентки постоянно проверяют наличие отделяемого из молочных желез и этой самопальпацией рефлекторно поддерживают галакторею).

Лечение

1. Медикаментозная терапия агонистами дофамина показана при микро- и макропролактиномах, а также при идиопатическом ГГ. Стимулируя гипофизарные дофаминергические рецепторы, они блокируют синтез и выделение пролактина, уменьшают частоту митозов в пролактотрофах, ингибируют рост пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Нормализация секреции пролактина у большинства больных приводит к восстановлению циклической активности

гипоталамуса, повышению продукции гонадотропных гормонов, восстановлению двухфазного менструального цикла и фертильности. Кроме того, происходит значительное уменьшение размера истинных пролактином, в связи с этим медикаментозная терапия эффективна и при макропролактиномах даже с хиазмальным синдромом и другой неврологической симптоматикой. При лечении бесплодия дофаминомиметики (бромокриптин или каберголин) отменяют после наступления беременности:

- **бромокриптин** является первым препаратом из этой группы и его отличает неселективность воздействия на рецепторы дофамина и короткий период полувыведения. Его применяют, начиная с 1,25 мг 1–3 раза в день во время еды с дальнейшим увеличением дозы до 2,5 мг 2–4 раза в день. Однократная доза бромокриптина ингибирует секрецию пролактина в среднем на 12 ч. Побочные явления (тошнота, ортостатическая гипотензия, запор) обычно кратковременны и исчезают при уменьшении дозы.
- **каберголин** является селективным агонистом дофаминовых D2-рецепторов; вызывает значительно более длительное и эффективное подавление продукции пролактина, в связи с чем, может приниматься 1–2 раза в неделю в дозе 0,25–2 мг (при необходимости до 4,0 мг и более).

2. Хирургическое лечение показано при макропролактиномах, резистентных к дофаминомиметикам. Зачастую, такие аденомы в итоге, по данным иммуногистохимического исследования, оказываются не истинными пролактиномами, а ГНАГ или смешанными опухолями.

Прогноз

При истинных микро- и макропролактиномах терапия дофаминомиметиками эффективна в подавляющем большинстве случаев, как в плане уменьшения размеров опухоли, так и в плане нормализации уровня пролактина и фертильности. Длительные (более 5 лет) ремиссии после прекращения лечения наблюдаются у 5–10 % больных. После наступления менопаузы самопроизвольная ремиссия гиперпролактинемии наступает у $1/3$ пациенток. Нередко ремиссия развивается после родов.

2.5. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ

Акромегалия и гигантизм — тяжелые, хронические нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции гормона роста (ГР) аденомой гипофиза (соматотропиномой). Эти два заболевания являются возрастными вариациями одного и того же патологического процесса, конкретные клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза.

Этиология

При акромегалии аденомы гипофиза, секретирующие ГР, выявляются в 99 % случаев, при этом, как правило, речь идет о макроаденоме. Иммуногистохимически, помимо чистых соматотропных аденом (около 45 %), выделяют смешанные пролактосоматотропиномы (около 30 %). Остальные 25 % аденом, кроме того, продуцируют другие аденогипофизарные гормоны: ТТГ, α -субъединицу, ЛГ, ФСГ.

Табл. 2.5. Акромегалия

Этиология	В 99 % случаев аденома гипофиза, секретирующая ГР
Патогенез	Гипертрофия и гиперплазия внутренних органов, связанная с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей и последующими дистрофическими изменениями. Диспропорциональный периостальный рост костей скелета. Нарушение углеводного обмена
Эпидемиология	Распространенность 40–60 случаев на млн. населения, частота новых случаев — 3–4 на млн. населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет
Основные клинические проявления	Характерные изменения внешности, потливость, артралгии, спланхномегалия с органной недостаточностью, головные боли, синдром апноэ во сне, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные опухоли (полипоз кишечника), многоузловой зоб и др.

Окончание табл. 2.5

Диагностика	Базальный уровень ГР, уровень ГР в оральном глюкозотолерантном тесте, уровень ИРФ-1
Дифференциальная диагностика	Тяжелый гипотиреоз, болезнь Педжета, индивидуальные особенности внешности
Лечение	Хирургическое (аденомэктомия), аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов ГР, лучевая терапия
Прогноз	Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом.

По своему происхождению соматотропиномы являются моноклональными опухолями, развивающимися в результате соматической мутации соматотрофов. В 40 % соматотропином может быть выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результатом которой является активация рецепторов соматолиберина (рилизинг-гормон гормона роста, ГР-РГ). Такие опухоли чаще являются микроаденомами. Соматотропинома может быть составной частью синдрома множественных эндокринных неоплазий I-го типа (МЭН-I) (см. п. 9.2.1).

Патогенез

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Разрастается паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки. С прогрессированием заболевания в связи с пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождающиеся прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно отмечается повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая эндокринные. У детей и подростков с продолжающимся ростом хроническая гиперпродукция гормона роста проявляется **гигантизмом**, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов. У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен,

развивается **акромегалия** (от *akros* — крайний, *megas* — большой). При этой патологии также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Эпидемиология

Распространенность акромегалии составляет около 40–60 случаев на миллион населения, частота новых случаев — 3–4 на миллион населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет. Гигантизм является казуистически редкой патологией.

Клинические проявления

Акромегалия, как правило, характеризуется постепенным началом и торпидным течением с медленным нарастанием симптоматики и изменением внешности. Диагноз акромегалии в среднем устанавливается примерно через 7 лет после реального начала заболевания. Основными симптомами являются:

◆ **Изменения внешности** весьма характерны и в подавляющем большинстве случаев именно они позволяют заподозрить акромегалию. Характерно огрубение черт лица, связанное с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей. Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема). Язык увеличен (макроглоссия), на нем часто видны отпечатки зубов. Изменение внешности развивается достаточно медленно, так что пациент сам его не замечает (рис. 2.6). Кроме того, происходит увеличение размеров кистей и стоп (пациенты часто указывают на увеличение размера обуви, порой значительное) (рис. 2.7). При гигантизме, в отличие от акромегалии, происходит увеличение линейного роста.

Выраженная гипертрофия хрящевой ткани суставов обуславливает **артралгии**. Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной **потливости** (при осмотре можно иногда увидеть ручейки пота, стекающие по телу больного). Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы).



Рис. 2.6. Динамика внешности пациента с акромегалией: а — 1972 г.; б — 1979 г.; в — 1991 г.

◆ **Спланхномегалия с последующим развитием органной недостаточности.** Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют, обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности. Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией, а в запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную, что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности, являющаяся причиной гибели больных. У 30 % пациентов с акромегалией выявляется артериальная гипертензия.

◆ **Головные боли,** связанные с деструкцией турецкого седла, его диафрагмы и внутричерепной гипертензией.

◆ **Синдром апноэ во сне** развивается у 90 % больных с акромегалией. Это связано с разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров.



Рис. 2.7. Увеличение кисти, утолщение пальцев при акромегалии (рядом кисть здорового человека)

◆ **Гипофизарная недостаточность** связана с разрушением и сдавлением гипофиза опухолью. Репродуктивные расстройства (нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция), помимо нарушения продукции гонадотропинов, часто связаны с гиперпролактинемией, которая в свою очередь может быть связана с сопутствующей гиперпродукцией пролактина опухолью (пролактосоматотропинома), либо со сдавлением ножки гипофиза.

◆ **Хиазмальный синдром** (см. п. 2.3).

◆ **Симптоматический сахарный диабет** (до 50 % пациентов).

◆ **Развитие доброкачественных и злокачественных опухолей** различной локализации вследствие хронической гиперпродукции ростовых факторов (ИРФ-1 и др.). При акромегалии нередко выявляют узловой или диффузный зоб, аденоматозную гиперплазию надпочечников, фиброзно-кистозную мастопатию, миому матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника. Полипы кишечника встречаются в 20–50 % случаев, кишечные аденокарциномы — в 7 % всех случаев акромегалии.

Диагностика

1. Повышение **базального уровня ГР** выявляют у большинства пациентов с развернутой клинической картиной акромегалии.

2. **Оральный глюкозотолерантный тест** подразумевает исследование уровня ГР исходно, а также в пробах крови через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 2 нг/мл или выявляется парадоксальное повышение уровня ГР. Глюкозотолерантный тест показан в ситуации, когда у пациента с клиническими проявлениями акромегалии определяется лишь умеренное повышение базального уровня ГР, либо он в норме. Кроме того, тест используется для оценки эффективности лечения.

3. Весьма информативным исследованием является определение уровня **ИРФ-1** (соматомедина С). У взрослых единственной причиной повышения уровня ИРФ-1 является акромегалия, а выявление нормального уровня ИРФ-1 практически исключает этот диагноз. ИРФ-1 в отличие от ГР имеет более длительный период полужизни в плазме и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени.

4. **МРТ гипофиза** для визуализации аденомы.

5. Обследование на предмет **возможных осложнений** (полипоз кишечника, сахарный диабет, многоузловой зоб и др.).

Дифференциальная диагностика

Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдром Клайнфелтера, первичный гипогонадизм различной этиологии). Акромегалию дифференцируют от тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, индивидуальных особенностей внешности.

Лечение

Целью лечения акромегалии являются ликвидация автономной гиперпродукции ГР, нормализация уровня ИРФ-1 в крови и отсутствие повышения плазменного уровня ГР в глюкозотолерантном тесте (75 г глюкозы) выше 1 нг/мл. Указанные критерии соответствуют ремиссии заболевания. Общий алгоритм лечения акромегалии представлен на рис. 2.8.

◆ Методом выбора при лечении больных с акромегалией является **трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза**. При микроаденомах в 85 % случаев уровень ГР после операции возвращается к норме. В случае небольших инкапсулированных аденом оперативное лечение, как правило, приводит к стойкой ремиссии заболевания. При макроаденомах полное излечение после первой операции достигается в 30 % случаев. Наихудший прогноз имеют опухоли с экстраселлярным ростом.

◆ **Аналоги соматостатина** (октреотид, октреотид длительного действия, ланреотид) позволяют нормализовать уровни ГР и ИРФ-1 у 50–70 % пациентов. Размеры аденомы гипофиза уменьшаются реже, только в 30–50 % случаев и обычно не намного.

◆ **Блокаторы рецепторов ГР** (пегвисомант) уменьшают синтез ИРФ-1, конкурируя с эндогенным ГР за связывание с его рецептором. По предварительным данным при терапии пегвисомантом уровень ИРФ-1 снижается у 90 % пациентов. В силу отсутствия данных об отдаленных результатах лечения пока используется при неэффективности других методов.

◆ **Лучевая терапия** низко эффективна и может использоваться как вспомогательный метод лечения. Более перспективным методом является направленное облучение остаточной опухоли γ -частицами (гамма-нож).

Прогноз

Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом, прежде всего из-за сердечно-сосудистых заболеваний. При

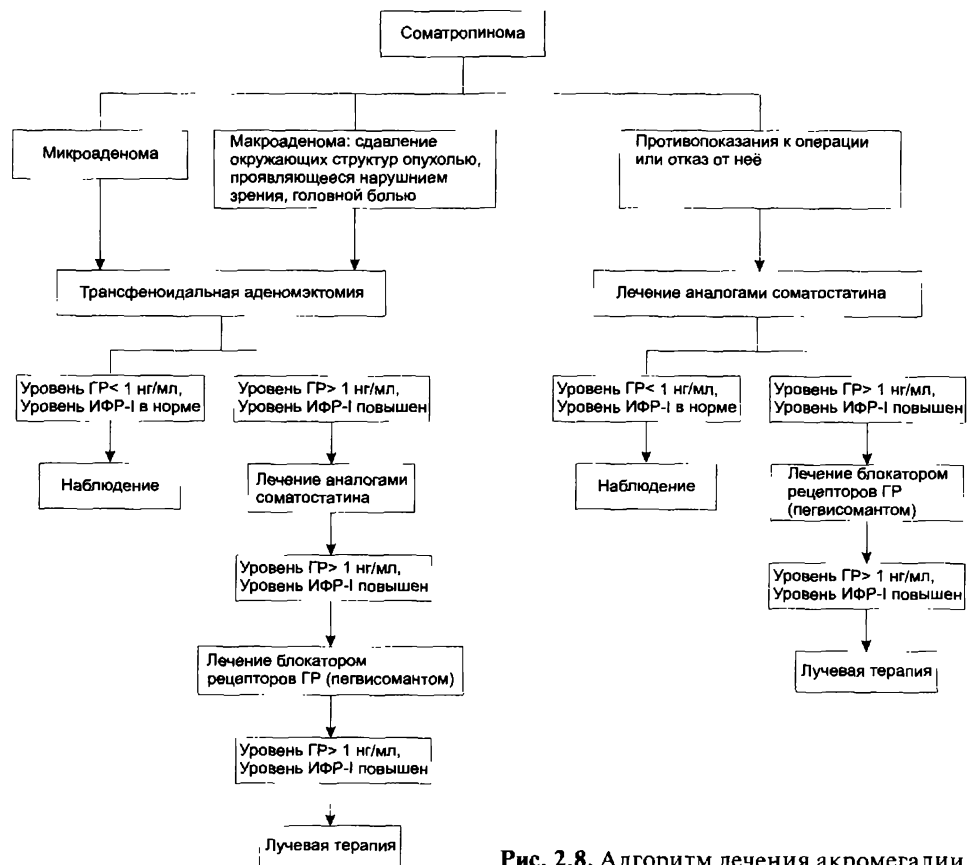


Рис. 2.8. Алгоритм лечения акромегалии

нормализации уровня ИФР-1 и устранении гиперсекреции СТГ смертность снижается до среднестатистического показателя.

2.6. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (**гипопитуитаризм**) — клинический синдром, развивающийся в результате деструкции аденогипофиза с последующим снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез (табл. 2.6).

Табл. 2.6. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

Этиология	Опухоли, оперативные вмешательства и облучение гипоталамо-гипофизарной области, апоплексия гипофиза (синдром Шиена-Симмондса), инфильтративные заболевания (саркоидоз, гемохроматоз), тяжелая черепно-мозговая травма, синдром «пустого» турецкого седла, врожденные и наследственные синдромы
Патогенез	Вследствие дефицита тропных гормонов гипофиза наступает вторичная гипофункция коры надпочечников, щитовидной и половых желез. Дефицит гормона роста
Эпидемиология	Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15000 жителей; дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1:10000
Основные клинические проявления	Определяются возрастом развития заболевания, а также набором и тяжестью дефицита гормонов аденогипофиза 1. Парциальный гипопитуитаризм (вторичным гипотиреозом, гипогонадизмом и гипокортицизмом, в различных сочетаниях + дефицит ГР) 2. Пангипопитуитаризм при синдроме Шиена-Симмондса (синдром «7А»): Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, «Алебастровая» бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия 3. Гипофизарный нанизм

Окончание табл. 2.6

Диагностика	1. Анамнез (оперативные вмешательства и проч.) 2. Вторичный гипокортицизм: АКТГ↓, кортизол↓, тест с инсулиновой гипогликемией 3. Вторичный гипотиреоз: ТТГ↓ или в норме, Т4↓ 4. Вторичный гипогонадизм: ЛГ/ФСГ↓, Е2/Т↓ 5. Дефицит ГР: ГР↓, ИРФ-1↓, тест с инсулиновой гипогликемией
Дифференциальная диагностика	<i>У взрослых:</i> тяжелые заболевания, сопровождающиеся выраженной потерей веса (опухоли, туберкулез и проч.), нервная анорексия, аутоиммунные полиглангулярные синдромы. <i>У детей (при синдроме нанизма):</i> семейная низкорослость, тяжелая соматическая патология, редкие наследственные синдромы
Лечение	Заместительная терапия
Прогноз	Определяется заболеванием, вызвавшим гипопитуитаризм

Выделяют **пангипопитуитаризм** — дефицит всех гормонов аденогипофиза и встречающийся значительно чаще **парциальный гипопитуитаризм**.

Этиология

1. Опухоли гипофиза, приводящие к его деструкции с выпадением продукции тропных гормонов.

2. Окологипофизарные опухоли (краниофарингиома, менингиома, метастазы различных опухолей и проч.).

3. Оперативные вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области, облучение гипофиза.

4. Апоплексия гипофиза (септико-эмболический или ишемический инфаркт) или **синдром Шиена-Симмондса** (СШС). Классический СШС описан у женщин после родов, осложненных сепсисом, тромбоэмболиями и массивной кровопотерей. Гипертрофия передней доли гипофиза во время беременности, сменяющаяся ее инволюцией после родов, способствует тому, что все перечисленные осложнения ведут к нарушению кровообращения в гипофизе, ангиоспазмам, гипоксии и некрозу. В последние годы встречается редко. Синдром аналогичный СШС описан при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин.

5. Инфильтративные заболевания (саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит, гемохроматоз, гистиоцитоз).

6. Тяжелая черепно-мозговая травма

7. Синдром «пустого» турецкого седла (см. п. 2.8). Как правило, легкий парциальный гипопитуитаризм, часто в сочетании с гиперпролактинемией, обнаруживается не более чем у 10 % пациентов.

8. Врожденные и наследственные синдромы:

наследственный дефицит гормона роста и ряда тропных гормонов (мутация гена гормона роста, генов Pit-1 и Prop-1);

дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы (голопроэнцефалия, септооптическая дисплазия, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и др.);

— идиопатический дефицит ГР и тропных гормонов гипофиза.

Патогенез

В основе патогенеза пангипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов и гормона роста (ГР). В зависимости от локализации, обширности и интенсивности деструктивного процесса выпадение или снижение гормонообразования в гипофизе может быть равномерным и полным (пангипопитуитаризм) или частичным, при котором сохраняется продукция одного или нескольких гормонов. Хотя некротические процессы в гипофизе отмечены в 1,1–8,8 % всех аутопсий, частичная гормональная недостаточность развивается при поражении 60–70 % передней доли, а пангипопитуитаризм — при поражении 90 % и более. В результате наступает вторичная гипофункция коры надпочечников, щитовидной и половых желез. В редких случаях одновременного вовлечения в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета. Одновременное снижение содержания АКТГ и кортикостероидов, антагонистичных вазопрессину в отношении водного обмена, может нивелировать, смягчать клинические проявления недостаточности вазопрессина. Выпадение продукции пролактина приводит к алактрии. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ. У взрослых снижение продукции ГР с его универсальным влиянием на белковый синтез приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов.

Врожденный дефицит ГР в наиболее манифестной форме проявляется синдромом **нанизма** (от лат. *nanos* — карлик), который харак-

теризуется резким отставанием в росте и физическом развитии. **Гипофизарный нанизм**, не является однородным по этиологии и патогенезу состоянием: у большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеются нарушения секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений (пангипопитуитарный нанизм). Наследственные варианты недостаточности ГР, сочетающейся с дефицитом других тропных гормонов, чаще всего связаны с дефицитом фактора *Prgp-1* или фактора *Pit-1*. **Фактор *Pit-1*** уже в ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в соматотрофах, лактотрофах и тиротрофах, где играет важную роль в инициации экспрессии генов, ответственных за синтез гормонов этими клетками аденогипофиза. **Фактор *Prgp-1*** (*prophet*, предвестник *Pit1*) определяет первоначальную закладку сомато-, пролакто- и тиреотрофов, дифференциация которых происходит при участии активатора транскрипции *Pit-1*. Мутации в указанных генах вызывают комбинированный дефицит ГР, пролактина и ТТГ. Большинство случаев гипофизарного нанизма приходится на идиопатический дефицит ГР.

Эпидемиология

Точные данные о распространенности различных форм гипопитуитаризма отсутствуют. СШС в настоящее время следует рассматривать, как весьма редкое заболевание; в большинстве случаев он описывается у женщин в возрасте 20–40 лет. **Гипофизарный нанизм** встречается с частотой 1:15 000 жителей; разница в заболеваемости у мужчин и женщин отсутствует. Дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1:10 000.

Клинические проявления

1. Парциальный гипопитуитаризм клинически проявляется вторичным гипотиреозом, гипогонадизмом и гипокортицизмом в различных сочетаниях, а также весьма неспецифической симптоматикой дефицита ГР (табл. 2.7).

2. Пангипопитуитаризм при классическом течении синдрома Шиена-Симмондса (СШС) в большинстве случаев развивается медленно, в течение нескольких лет. Характерна неуклонно нарастающая потеря массы тела, при тяжелом течении достигающая 25–30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме. Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость придают коже вид папиросной бумаги,

Табл. 2.7. Клиническая картина гипопитуитаризма

Дефицитный гормон	Клинические проявления
ГР	Снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, снижение тощей массы тела, ожирение, атеросклероз и повышение сердечно-сосудистого риска, депрессивные расстройства
ЛГ/ФСГ	<i>У женщин:</i> ановуляция, аменорея, диспареуния <i>У мужчин:</i> эректильная дисфункция, атрофия яичек <i>Оба пола:</i> снижение либидо, потеря полового оволосения, бесплодие
АКТГ	Аналогичны таковым при первичном гипокортицизме (см. п. 4.5), за исключением отсутствия гиперпигментации и проявлений дефицита альдостерона (гиперкалиемия, гипотония).
ТТГ	Аналогичны таковым при первичном гипотиреозе (см. п. 3.6.).
Пролактин	Агалактия

отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, депигментируются соски и кожа в области промежности. Характерны аменорея, снижение либидо, эректильная дисфункция, постепенная атрофия половых органов и молочных желез. При развитии заболевания после родов характерны агалактия. В типичном случае обнаруживается синдром «7А» (Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, «Алебастровая» бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия). Для поздних стадий характерна резкая общая слабость, апатия, адинамия, вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без лечения приводят к гибели больного. **Острая аденогипофизарная недостаточность** (гипофизарная кома) представляет собой сочетание острой надпочечниковой недостаточности и гипотиреоидной комы.

3. Гипофизарный нанизм проявляется резким отставанием в росте и физическом развитии. К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин — ниже 120 см. Наименьший описанный рост карлика составил 38 см. Дети с классической соматотропной недостаточностью чаще рождаются с нормальной массой

и длиной тела, и начинают заметно отставать в развитии с 2–4-летнего возраста. Для детей с органическим генезом дефицита ГР (краниофарингиома, черепно-мозговая травма и т.п.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5-6-летнего возраста. При идиопатическом гипофизарном нанизме на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка. У нелеченных взрослых отмечаются детские пропорции тела. Черты лица мелкие («кукольное лицо»), переносица западает. Кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченных больных рано появляются «старообразность», истончение и морщинистость кожи (геродерма), что связано с недостаточностью анаболического действия ГР и замедленной сменой клеточных генераций. Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним, или «кушингоидным» (висцеральным) отложением. Волосы могут быть как нормальными, так и сухими, тонкими, ломкими. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Мышечная система развита слабо. У мальчиков, как правило, имеется микропенис. Половое развитие задержано и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного уровня. Значительная доля детей с дефицитом ГР имеет сопутствующий дефицит гонадотропинов.

Диагностика

Для диагностики гипопитуитаризма у взрослых важнейшее значение имеют **данные анамнеза** (операции и облучение гипофиза, осложненные массивным кровотечением роды и т.д.). При гормональном исследовании определяется сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (Т4, тестостерон, эстрадиол, кортизол) со сниженными или низкими уровнями тропных гормонов и ГР. В большинстве случаев необходимо подтверждение дефицита тропных гормонов и ГР в стимуляционных пробах (см. табл. 2.1). Всем пациентам показано проведение МРТ головного мозга.

Основными методами клинической диагностики **гипофизарного нанизма** являются антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. Для исключения различных скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) оцениваются пропорции тела. При рентгенографии кистей и лучезапястных суставов определяется костный (рентгенологический) возраст, при этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окос-

тенения. Дефицит ГР необходимо подтвердить пробой с инсулиновой гипогликемией (табл. 2.1). Весьма ценным исследованием в диагностике дефицита ГР является определение уровня ИРФ-1.

Дифференциальная диагностика

У взрослых гипоталамо-гипофизарную недостаточность необходимо дифференцировать с целым рядом заболеваний, приводящим к **похудению** (злокачественные опухоли, туберкулез, энтероколиты, спру и спруподобные синдромы, порфириновая болезнь и др.), в том числе от **нервной анорексии** (см. п. 11.4). Сочетание недостаточности нескольких эндокринных желез встречается в рамках **аутоиммунных полигландулярных синдромов** (см. п. 9.1).

Идиопатический **гипофизарный нанизм** дифференцируют от других форм низкорослости: при врожденном гипотиреозе, раннем половом созревании, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарном диабете (синдром Мориака, Нобекур), на фоне тяжелых соматических заболеваний, при генетических остеоартропатиях, а также с так называемой **семейной низкорослостью** (конституциональная задержка роста). В последнем случае, как правило, удается выявить аналогичные случаи низкорослости у одного из родителей.

Гипофизарный нанизм необходимо дифференцировать от ряда редких генетических синдромов, таких как **прогерия** (синдром Гетчинсона-Гилфорда), **синдром Ларона** (периферическая нечувствительность к ГР в результате дефекта гена его рецептора), **синдром Рассела-Сильвера** (внутриутробная задержка роста с асимметрией туловища), **синдром Секкеля** (птицеголовые карлики), **синдром Прадера-Вилли** (задержка роста с рождения, ожирение, крипторхизм, гипоспадия, олигофрения), **синдром Лоуренса-Муна—Барде-Бидля** (низкорослость, пигментная дегенерация сетчатки, атрофии дисков зрительных нервов, гипогонадизм, задержка умственного развития), **ахондроплазия** (задержка роста за счет диспропорционального укорочения конечностей).

Лечение

1. При возможности **устранение причины заболевания** (удаление опухоли гипофиза или гипоталамуса).

2. **Заместительную гормонотерапию** начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов (см. п. 4.5). Назначение тиреоидных гормонов до компенсации гипокортицизма может привести к развитию острой надпочечниковой недостаточ-

ности. Недостаточность половых желез компенсируется с помощью эстрогенов, прогестинов и препаратов тестостерона. Гипотиреоз компенсируется препаратами левотироксина.

3. В основе патогенетической терапии **гипофизарного нанизма** лежит заместительная терапия препаратами генно-инженерного человеческого ГР (0,07–0,1 ЕД/кг массы тела ежедневно подкожно в 20.00–22.00 часа). Для лечения **дефицита ГР у взрослых** рекомендуемые дозы препарата составляют 0,125–0,25 ЕД/кг).

4. Лечение при **гипопитуитарной коме** аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности (см. п. 4.5.3).

Прогноз

Определяется конкретным заболеванием, при котором развился гипопитуитаризм. При крупных аденомах гипофиза, по поводу которых предпринималось оперативное вмешательство, а также при инфильтративных заболеваниях процесс обычно необратим. При гипофизарном нанизме вовремя начатая заместительная терапия ГР позволяет достичь пациенту приемлемого для социальной адаптации роста.

2.7. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (НД, *diabetes insipidus*) — клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанный с дефицитом антидиуретического гормона (центральный НД) или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД) (табл. 2.8). НД классифицируется по этиологии и патогенезу (табл. 2.9).

Этиология

В подавляющем большинстве случаев речь идет о центральном НД, который чаще всего связан с деструктивными процессами в области гипофиза (первично гипофизарные или метастатические опухоли, оперативные вмешательства и прочее) (табл. 2.9). Несколько реже НД развивается спонтанно и при визуализации гипофиза органической патологии не выявляется (*идиопатический НД*). В последнем случае у части пациентов выявлялись антитела к вазопрессин-продуцирующим клеткам аденогипофиза. В редких случаях НД является наследственным заболеванием; наиболее известен аутосомно-рецессивно наследуемый синдром Вольфрама (DIDMOAD), который может быть полным (имеются все проявления) и неполным (например, сочетание сахарного и несахарного диабета).

Табл. 2.8. Несахарный диабет

Этиология	1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный): идиопатический, симптоматический (опухоли), врожденный. 2. Почечный: приобретенный (токсический, патология почек), врожденный
Патогенез	<i>Центральный НД:</i> дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона. <i>Почечный НД:</i> нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину
Эпидемиология	Редкое заболевание, чаще в возрасте 20 – 40 лет; каждый 5-й случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД – казуистически редки
Основные клинические проявления	Полиурия (>4–5 л в день; до 20 и более л/день), полидипсия, никтурия, энурез у детей
Диагностика	1. Полиурия (>3 л) 2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета) 3. Низкая относительная плотность мочи (не более 1005) 4. Гипоосмолярность мочи (<300 мОсм/кг) 5. <i>Тест с сухоядением:</i> воздержание от жидкости на протяжении 8–12 часов; при НД – снижение веса, нет повышения относительной плотности и осмолярности мочи 6. МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса)
Дифференциальная диагностика	Психогенная полидипсия, почечный НД, причины центрального НД (идиопатический или симптоматический)
Лечение	Десмопрессин 0,1–0,4 мг <i>per os</i> или по 1–3 капли 2–3 раза в день интраназально
Прогноз	При отсутствии ограничения жидкости пациенту, как правило, ничего не угрожает. Данных об ухудшение прогноза для пациентов с идиопатическим НД на фоне лечения нет. Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный

Табл. 2.9. Классификация и причины несахарного диабета

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД1.1. Идиопатический ($1/3$ всех случаев НД)1.2. Симптоматический ($2/3$ всех случаев НД)

1.2.1. Приобретенный (травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)

1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром DIDMOAD (Вольфрама): *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, Оптических нервов Атрофия, глухота [англ. Deafness]**2. Почечный НД**

2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)

2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина-2)

Патогенез

При центральном НД дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью. Стимуляция центра жажды приводит к полидипсии. Если пациенту с НД доступны неограниченные количества жидкости, его жизни долгое время ничего не угрожает. При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация. Для того чтобы объем вторичной мочи не превысил 4 литров в сутки, достаточно 10 % нормально работающих вазопрессин-продуцирующих клеток нейрогипофиза. При длительно существующем центральном НД, при отсутствии лечения возможно развитие вторичной нечувствительности почек к экзогенно вводимому АДГ. Кроме того, постоянная перегрузка жидкостью может привести к опущению желудка, дискинезии желчных путей, синдрому раздраженного кишечника. НД, развившийся после нейрохирургического вмешательства, может быть как постоянным, так и транзиторным со спонтанной ремиссией в сроки от нескольких дней до нескольких лет. Течение НД, развившегося после черепно-мозговой травмы, непредсказуемо: спонтанные выздоровления описаны и через несколько лет после травмы.

Почечный НД является редким заболеванием, чаще наблюдается у детей и обусловлен либо анатомической неполноценностью нефрона, либо ферментативным или рецепторным дефектом, который препятствует реализации действия вазопрессина на проницаемость клеточной мембраны для воды. Возможно развитие нефрогенного НД при хронических заболеваниях почек и при медикаментозных тубулопатиях.

Эпидемиология

НД относительно редкое заболевание (0,5–0,7 % всех эндокринопатий), которое возникает с одинаковой частотой у лиц обоего пола, чаще в возрасте 20–40 лет; известны случаи заболевания в любом возрасте. Каждый 5-й случай НД обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы, как и почечный НД — казуистически редкие заболевания, которые относительно чаще встречаются у детей, но иногда выявляются значительно позднее. Синдром DIDMOAD обычно диагностируют в детском возрасте, но известны случаи установления этого диагноза и в возрасте 20–30 лет.

Клинические проявления

Выраженность **полиурии и полидипсии**, зависит от степени недостаточности АДГ. При неполном дефиците АДГ клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива. Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 18 л в день, но иногда при мучительной жажде, не покидающей больных ни днем, ни ночью, требуется 20–40 л воды. У детей учащенное ночное мочеиспускание (никтурия) может быть начальным признаком болезни. У маленьких детей вместо выраженной полиурии НД может проявляться диареей. Выделяемая моча обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов, относительная плотность всех порций очень низкая (1000–1003). При идиопатическом НД начало заболевания обычно острое, внезапное, реже симптомы появляются постепенно и нарастают. Провоцировать манифестацию НД может беременность.

При длительно существующем нелеченном НД может быть обнаружено расширение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок. В связи с хронической водной перегрузкой желудок нередко растягивается и опускается. При достаточном поступлении жидкости в организм сердечно-сосудистая система обычно не страдает (хотя имеется склонность к гипотензии), но по мере нарастания дегидратации в случаях, когда теряемая с мочой жидкость не восполняется (отсутствие воды, проведение дегидратационного теста с сухоядением и др.) возника-

ют симптомы обезвоживания: резкая общая слабость, тахикардия, гипотензия, коллапс. Даже при выраженной дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови и снижение клубочковой фильтрации, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмолярность почти не возрастают. Если НД обусловлен интракраниальным образованием, отмечается неврологическая симптоматика и клинические проявления гипофизарной недостаточности.

Диагностика

1. Полиурия (не менее 3 литров в день).
2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета).
3. Низкая относительная плотность мочи (при показателе более 1005 диагноз может быть надежно исключен).
4. Гипоосмолярность мочи (< 300 мОсм/кг).
5. Отсутствие патологии почек, гиперкальциемии и гипокалиемии.
6. Тест с сухоядением: воздержание от жидкости на протяжении 8–12 часов; в случае НД происходит снижение веса более чем на 5 % и не происходит повышения относительной плотности и осмолярности мочи (< 300 мОсм/кг).
7. МРТ для исключения объемного образования гипоталамо-гипофизарной области.

Дифференциальная диагностика

♦ **Психогенная полидипсия** обусловлена чрезмерным приемом жидкости при невротических и психических расстройствах, а иногда при органической патологии головного мозга. Диурез при психогенной полидипсии может существенно превышать диурез при НД. Дифференциальную диагностику позволяет провести проба с сухоядением.

♦ **Почечный НД** позволяет исключить эффективность препаратов вазопрессина (купирование полиурии и полидипсии).

♦ **Дифференциальная диагностика причин НД.** В первую очередь необходимо исключить первичную или метастатическую опухоль гипоталамо-гипофизарной области. О последней в первую очередь нужно думать в случае развития НД в пожилом возрасте.

Лечение

Синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин (адиуретин) используют в двух формах: в виде таблеток и спрея в нос.

Таблетированный десмопрессин назначается в дозе 0,1–0,4 мг 3 раза в день. Интраназально спрей назначают несколько раз в день. Лечение нефрогенного НД не разработано. Делаются попытки назначения высоких доз десмопрессина, тиазидных диуретиков (парадоксальный антидиуретический эффект), нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов лития и проч.

Прогноз

Послеоперационный НД, в большинстве случаев, оказывается транзиторным; идиопатический НД — наоборот, стойкий. Данные об ухудшении прогноза для пациентов с НД, получающих адекватную терапию, отсутствуют. Если НД развивается в рамках гипоталамо-гипофизарной недостаточности, прогноз определяется аденогипофизарной недостаточностью, а не НД.

2.8. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) — первичная или развившаяся после нейрохирургического вмешательства недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящая к внедрению в его полость мягкой мозговой оболочки, сдавлению и уменьшению гипофиза, что клинически может проявляться рядом локальных и обменно-эндокринных симптомов (табл. 2.10).

Этиология

Термином **синдром «пустого» турецкого седла** обозначается инвагинация субаракноидального пространства в интраселлярную область. В тех достаточно редких случаях, когда появляется патологическая симптоматика, говорят о синдроме «пустого» турецкого седла. Для обозначения спонтанных изменений используют термин **первично «пустое» седло**. Термином **вторично «пустое» или «опустевшее» седло** обозначаются случаи, когда изменения развиваются после гипоталамо-гипофизарных заболеваний или в результате их лечения, например после нейрохирургических вмешательств на гипофизе, при синдроме Шиена, на фоне медикаментозного лечения аденом гипофиза (пролактином — дофаминомиметиками, соматотропином — аналогами соматостатина; на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза, приведшего к развитию вторичной аденомы гипофиза и т.п.).

Табл. 2.10. «Пустое» турецкое седло

Этиология	Симптом ПТС — инвагинация субарахноидального пространства в интраселлярную область. При наличии патологической симптоматики — синдром ПТС. Спонтанные изменения — первичное ПТС. Следствие гипоталамо-гипофизарных заболеваний — вторичное ПТС
Патогенез	На фоне ряда предрасполагающих факторов вследствие анатомического дефекта или неполного формирования диафрагмы турецкого седла происходит выбухание мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным сдавлением гипофиза
Эпидемиология	Симптом ПТС наблюдается у 10 % населения (80 % — женщины); имеет патологическое значение, не более чем в 10 % случаев
Основные клинические проявления	Головные боли, гиперпролактинемия, в ряде случаев с присущей ей симптоматикой. Редко — симптомы гипофизарной недостаточности
Диагностика	МРТ: зона низкоинтенсивного сигнала, гипофиз почти невиден («пустое» седло) или серпообразно распластан по стенке турецкого седла
Лечение и прогноз	Симптом ПТС какого-либо лечения не требует. В остальных случаях лечение и прогноз определяются основным заболеванием, приведшем к формированию ПТС (опухоли гипофиза и др.)

Патогенез

В основе патогенеза первичного синдрома ПТС лежит недоразвитие диафрагмы турецкого седла, как правило, в сочетании с факторами, приводящими к его недостаточности, к которым можно отнести:

- повышение внутричерепного давления (легочная, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и т.д.); физиологическую или патологическую гиперплазию гипофиза или его стебля (многочисленные беременности, длительный прием оральных контрацептивов, длительная неадекватная заместительная терапия недостаточности периферических эндокринных желез);

спонтанные некрозы опухолей, появление и изменение размера кист гипофиза.

В случаях **первично «пустого» седла** из-за анатомического дефекта не полностью сформированной диафрагмы турецкого седла создается возможность выбухания мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным уплощением гипофиза и увеличением размеров турецкого седла (рис. 2.9).

Полная форма ПТС встречается примерно в 75 % случаев, тогда как в 25 % случаев имеется лишь частичное заполнение полости турецкого седла цереброспинальной жидкостью. Патогенез эндокринно-обменных симптомов связан в основном со сдавлением не самого гипофиза, а его ножки.

Эпидемиология

Синдром «пустого» турецкого седла наблюдается у 10 % населения и в 9 случаях из 10 не сопровождается симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В 80 % ПТС встречается у женщин, при этом 75 % пациентов страдают ожирением.

Клинические проявления

1. Нейроофтальмологические симптомы: наиболее часто (70 %) встречаются головная боль и головокружение, повышенная утомляемость, снижение работоспособности. Сосудистая компрессионная нейропатия зрительных нервов, хиазмальная симптоматика, ликво-

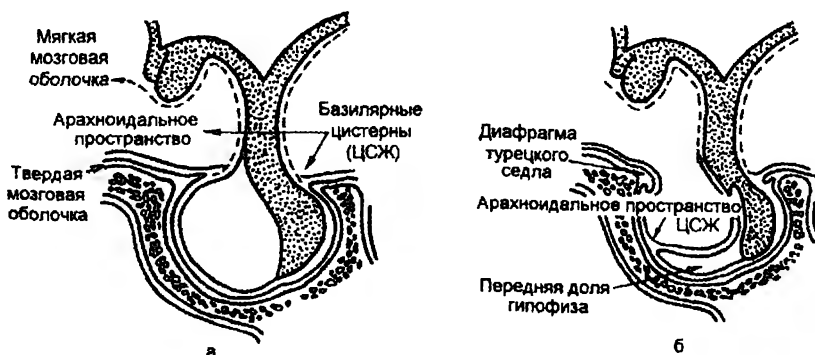


Рис. 2.9. Формирование «пустого» турецкого седла:

а — нормальные анатомические взаимоотношения; б — «пустое» турецкое седло; его расширение обусловлено выпячиванием арахноидального пространства через дефект диафрагмы седла

рея встречаются крайне редко, при этом они обусловлены не собственно «пустым» турецким седлом, а опухолью гипофиза или предшествовавшим оперативным вмешательством.

2. Эндокринно-обменные нарушения: среди всех возможных симптомов и лабораторных феноменов чаще всего встречается умеренная гиперпролактинемия (25 %). Не более чем в 10 % случаев встречается субклинически протекающая аденогипофизарная недостаточность, как правило, в виде умеренного дефицита гормона роста. Значительно реже обнаруживаются вторичный гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм; крайне редко — несахарный диабет.

Диагностика

ПТС, как правило, обнаруживается при МРТ, проводимой с целью топической диагностики опухолей гипофиза, чаще всего при обнаружении гиперпролактинемии. При этом в полости турецкого седла



Рис. 2.10. МРТ «пустого» турецкого седла. Виден распластанный по дну турецкого седла гипофиз. Полость седла выполнена цереброспинальной жидкостью

определяется зона низкоинтенсивного сигнала, что свидетельствует о наличии в интраселлярной области жидкостной структуры — цереброспинальной жидкости; гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулуния, распластан по дну турецкого седла (рис. 2.10).

Лечение и прогноз

Определяются основным заболеванием (гиперпролактинемический гипогонадизм, вторичная микроаденома гипофиза при первичном гипотиреозе и др.). Собственно ПТС как МРТ-феномен лечения не требует.

Глава 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа (ЩЖ) является самой крупной эндокринной железой человеческого организма, имеющей только внутрисекреторную функцию. Ее масса у взрослого человека составляет около 15–20 г. ЩЖ состоит из двух долей и перешейка, располагающихся на передней поверхности трахеи и по ее бокам (рис. 3.1). Иногда от перешейка отходит дополнительная пирамидальная доля. ЩЖ развивается из выпячивания середины дна первичной глотки. Ее закладка происходит на 15 неделе внутриутробного развития, к 18–20 неделе она начинает продуцировать тиреоидные гормоны. При нарушениях эмбриогенеза ЩЖ могут развиваться различные аномалии ее расположения. К ним относятся кисты щитоязычного протока, язычная ЩЖ, а также срединные и боковые остатки тиреоидной ткани.

ЩЖ состоит из клеток двух разных видов: фолликулярных и парафолликулярных (С-клетки). Фолликулярные клетки, продуцирующие тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), формируют в железе многочисленные фолликулы, каждый из которых состоит из центральной полости, заполненной коллоидом, главной составляющей которого является белок тиреоглобулин, окруженной одним слоем кубовидных эпителиальных клеток (рис. 3.2). Парафолликулярные клетки (С-клетки) продуцируют белковый гормон кальцитонин.

Т4 и Т3 синтезируются из аминокислоты тирозина. Кроме того, существует биологически неактивный реверсивный трийодтиронин (рТ3), который образуется при дейодировании внутреннего кольца Т4 (рис. 3.3).

Необходимым структурным компонентом тиреоидных гормонов является йод. Этот микроэлемент практически полностью всасывается в кишечнике, откуда в ионизированной форме поступает в плазму крови. Перенос йода внутрь тироцита энергозависим и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия натрий-йодидным симпортером (NIS). В клетках ион йода окисляется, после чего

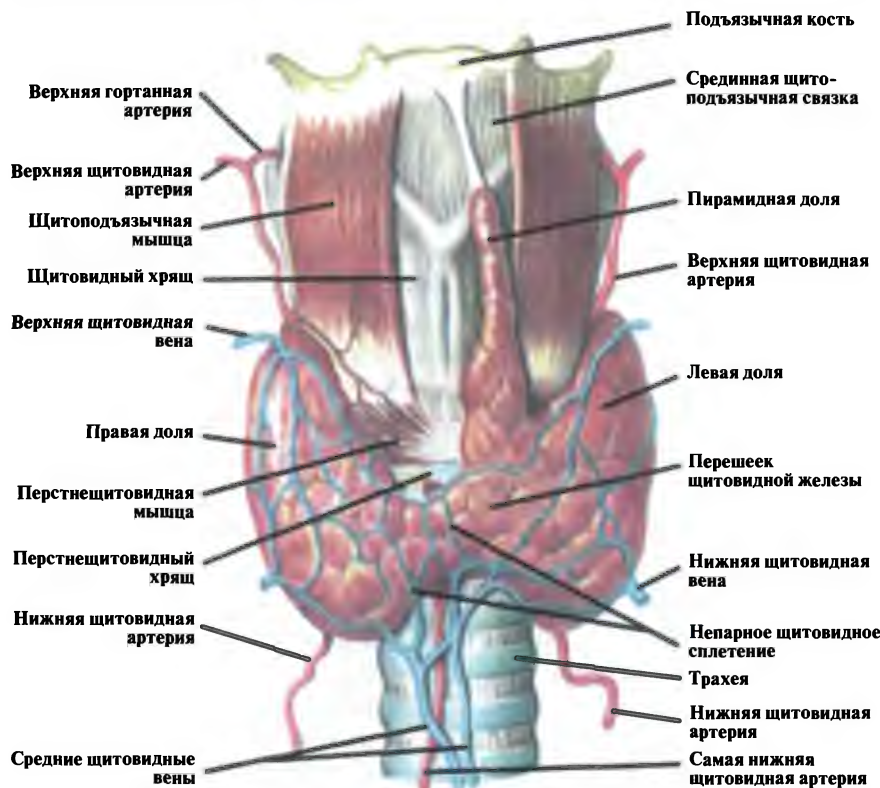
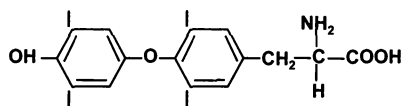


Рис. 3.1. Щитовидная железа

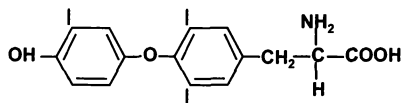
подвергается органификации, присоединяясь к остаткам молекул аминокислоты тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине, синтезируемом фолликулярными клетками. После этого тиреоглобулин изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом, облегчая реакцию конденсации между ними. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят при участии тиреоидной пероксидазы



Рис. 3.2. Гистологическое строение щитовидной железы



Тироксин (Т4)



Трийодтиронин (Т3)

Рис. 3.3. Структура гормонов щитовидной железы

(ТПО), локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Далее содержащий связанные йодтиронины тиреоглобулин транспортируется через апикальную мембрану и откладывается в коллоидной полости фолликула, после чего вновь поступает в тироциты, перемещается к их базальной мембране, высвобождает йодтиронины, которые выделяются в кровь. Попад в кровь, Т4 и Т3 разносятся по организму в основ-

ном в связанном с белками плазмы (тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин (транстиретин), альбумин) виде. Период полужизни в крови для Т4 равен 7–9 дням, для Т3 — 2 дням.

Свободные йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. Внутриклеточные эффекты тиреоидных гормонов тесно связаны с процессами их метаболизма (в первую очередь с механизмами дейодирования). Самым важным из таких превращений является конверсия Т4 в более активный Т3. Поскольку с рецепторами тиреоидных гормонов непосредственно взаимодействует преимущественно Т3, а не Т4, последний принято рассматривать как прогормон, а Т3 — как истинный гормон. Т3, воздействуя на специфические ядерные рецепторы, которые присутствуют в большинстве клеток, приводит к изменению экспрессии различных генов, что проявляется физиологическими эффектами тиреоидных гормонов, главным из которых является **регуляция и поддержание основного обмена**. Лишь 5–10 % циркулирующего в крови Т3 синтезируется непосредственно ЩЖ; его большая часть образуется в результате дейодирования Т4 в периферических тканях. Превращение (конверсия) Т4 в Т3 катализируется различными дейодиназами, обладающими тканевой специфичностью.

Функция ЩЖ регулируется аденогипофизом по принципу отрицательной обратной связи. Тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза стимулирует продукцию тиреоидных гормонов, которые подавляют продукцию ТТГ (рис. 3.4).

Эффекты тиреоидных гормонов многообразны. Они обеспечивают поддержание основного обмена в большинстве клеток, регулируя

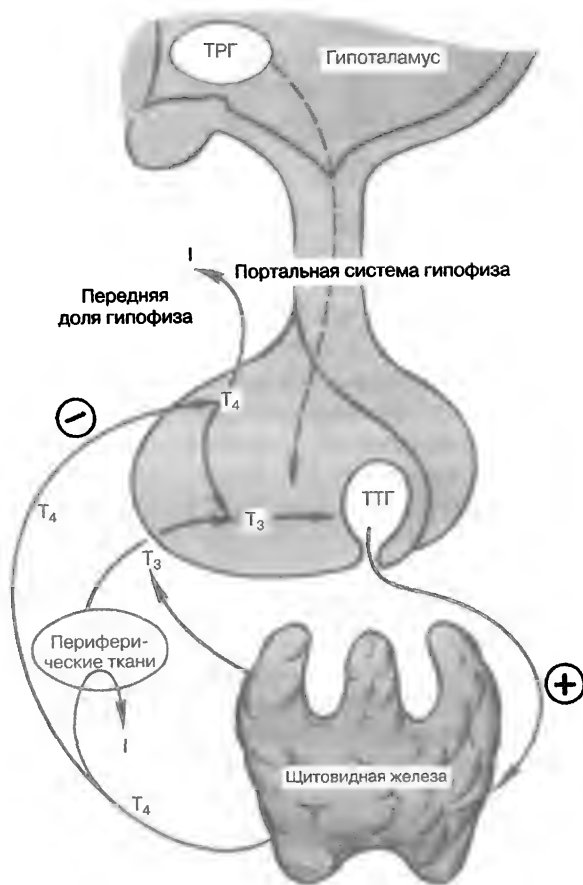


Рис. 3.4. Регуляция секреции тиреоидных гормонов

их метаболическую активность, а также процессы пролиферации и апоптоза. Нормальный уровень тиреоидных гормонов необходим для функционирования всех без исключения систем организма, а при нарушениях функции ЩЖ патологические изменения носят полисистемный характер. Тиреоидные гормоны необходимы для формирования нервной и других систем плода и новорожденного. Дефицит тироксина в этот период приводит к значительным неврологическим нарушениям. В целом эффект тиреоидных гормонов традиционно описывается как калоригенный: под их действием

происходит повышение основного обмена за счет роста потребления кислорода и увеличения теплопродукции тканей.

3.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.2.1 Физикальные методы

Клиническая диагностика заболеваний ЩЖ подразумевает выявление у пациента симптомов тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также изменений структуры ЩЖ, которые могут протекать на фоне ее нормальной, сниженной и повышенной функции. В диагностике заболеваний ЩЖ важное место занимают данные **пальпации**. У подавляющего числа людей ЩЖ в норме достаточно хорошо пальпируется. Пальпация может быть затруднена у тучных пациентов и у мужчин с выраженной мускулатурой шеи. Прощупывание ЩЖ осуществляется во время проглатывания слюны, когда гортань вместе с ЩЖ сначала поднимается вверх, а затем опускается вниз. В этот момент ЩЖ перекачивается через пальцы и ощущается как мягко-эластичный валик. Врач во время пальпации может стоять лицом клицу пациента (при этом пальпация осуществляется двумя большими пальцами) или находиться сзади (пациент при этом сидит) и пальпировать ЩЖ двумя указательными и средними пальцами (рис. 3.5).

Следует иметь в виду, что пальпация ЩЖ является недостаточно точным методом оценки размеров и структуры ЩЖ — вероятность ошибочного заключения достигает 30 % и более. Тем не менее показанием для использования более точных методов оценки функции ЩЖ,

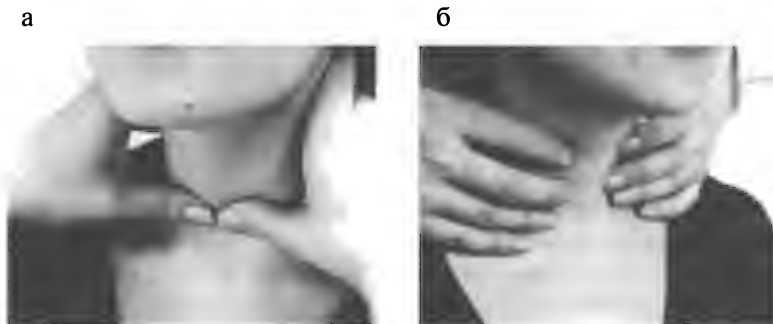


Рис. 3.5. Методы пальпации щитовидной железы

таких как УЗИ, являются именно результаты пальпации. В настоящее время наиболее распространена классификация, предложенная ВОЗ для оценки размеров эндемического зоба при эпидемиологических исследованиях (табл. 3.1). Эта классификация исходит из того, что размеры долей ЩЖ в норме соответствуют по размеру дистальной фаланги большого пальца пациента. Если по данным пальпации доля ЩЖ превышает этот размер, но сама железа не видна при осмотре — говорят о зобе I степени. Если железа видна при осмотре — говорят о зобе II степени (видимый зоб). Достоинствами этой классификации являются ее простота и доступность, а также возможность сравнить данные о распространенности зоба в разных регионах. Следует иметь в виду, что эта классификация создавалась преимущественно для эпидемиологической оценки распространенности эндемического зоба.

Табл. 3.1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем долей не превышают размер дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Пальпируются увеличенные доли ЩЖ, но сама она не видна при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ.
II	Увеличенная ЩЖ видна при нормальном положении шеи

3.2.2. Лабораторные методы

Основным методом оценки функции ЩЖ является определение уровня ТТГ. Без определения уровня ТТГ по современным представлениям оценка функции ЩЖ в большинстве случаев некорректна. При обнаружении повышенного уровня ТТГ исследование дополняется определением уровня Т4, при сниженном уровне ТТГ — Т4 и Т3 (рис. 3.6). Часто практикуемое назначение сразу трех гормональных тестов (ТТГ, Т4 и Т3) для диагностики заболеваний ЩЖ (или контроля эффективности их лечения) является явно избыточным и значительно повышает стоимость обследования.

Продукция ТТГ гипофизом и Т4 ЩЖ находятся в отрицательной логарифмической зависимости. Другими словами, при минималь-

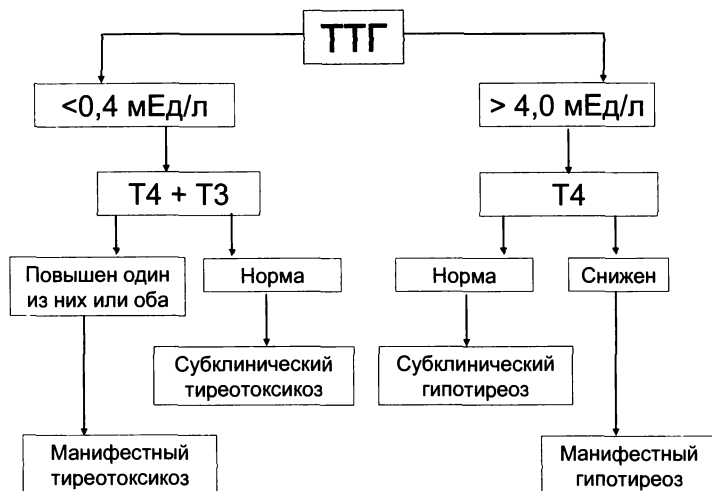


Рис. 3.6. Оценка функции щитовидной железы

ном изменении уровня продукции тиреоидных гормонов происходит многократное противоположное изменение уровня ТТГ. Эта закономерность лежит в основе выделения так называемых **субклинических нарушений функции ЩЖ**, под которыми подразумевают изолированное изменение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов. **Субклинический гипотиреоз** (минимальная недостаточность ЩЖ) — это изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне Т4, а **субклинический тиреотоксикоз** — снижение уровня ТТГ при нормальном уровне Т4 и Т3. В последнем случае, то есть при обнаружении сниженного уровня ТТГ, как указывалось, необходимо определение обоих тиреоидных гормонов (Т4 и Т3), поскольку возможны ситуации, когда снижение ТТГ сопровождается нормальным уровнем Т4, но повышенным Т3 (Т3-тиреотоксикоз), что чаще встречается при многоузловом токсическом зобе у пожилых пациентов. Важно отметить, что факт наличия или отсутствия клинических симптомов для диагностики субклинического нарушения функции ЩЖ не имеет значения: эти феномены имеют исключительно лабораторные критерии диагностики. Под **явным или манифестным гипотиреозом** подразумевают ситуацию, когда наряду с повышенным уровнем ТТГ определяется снижение уровня Т4, а под **явным или манифестным тиреотоксикозом** — ситуацию, когда наряду со сниженным уровнем ТТГ повышена концентрация в крови Т4 и Т3 (рис. 3.6).

Современные методы гормонального исследования позволяют определять общие фракции Т4 и Т3 (свободный гормон + связанный) и отдельно **уровень свободных Т4 и Т3**. Определение последних за редким исключением (пациенты реанимационных отделений) имеет значительно большее диагностическое значение. Во-первых, это связано с тем, что именно свободные тиреоидные гормоны обладают биологической активностью, а во-вторых, на их концентрации не отражаются колебания уровня связывающих белков, которые происходят при целом ряде заболеваний и состояний.

Определение уровня **тиреоглобулина** используется для мониторинга пациентов, получивших комплексную терапию (тиреоидэктомия + терапия ^{131}I) по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ. У пациентов, которым была проведена полная абляция тиреоидной ткани, появление (повышение) уровня тиреоглобулина в крови может свидетельствовать о рецидиве опухоли.

Для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ используется определение уровня различных **аутоантител**. К классическим антителам относятся антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Эти антитела являются суррогатным маркером любой аутоиммунной патологии ЩЖ, то есть определение их уровня не позволяет дифференцировать многочисленные аутоиммунные заболевания ЩЖ. Они определяются примерно у 70–90 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, у 75 % пациентов с болезнью Грейвса и не менее чем у 10 % здоровых людей без нарушения функции ЩЖ. Более специфичным исследованием является определение антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), которые определяются в большинстве случаев болезни Грейвса.

Определение уровня **кальцитонина** используется для диагностики медулярного рака ЩЖ (рак, происходящий из С-клеток), при этом может оцениваться его базальный уровень и его динамика после введения таких стимуляторов, как пентагастрин и глюконат кальция.

Определение **экскреции йода с мочой** используется в рамках эпидемиологических исследований для оценки выраженности йодного дефицита в той или иной местности. В клинической практике, то есть для диагностики каких-либо заболеваний это исследование не используется. Исключение составляют йодиндуцированные заболевания ЩЖ, при которых для подтверждения факта поступления в организм избытка йода может быть оценен уровень йодурии, который в данном случае будет значительно повышен.

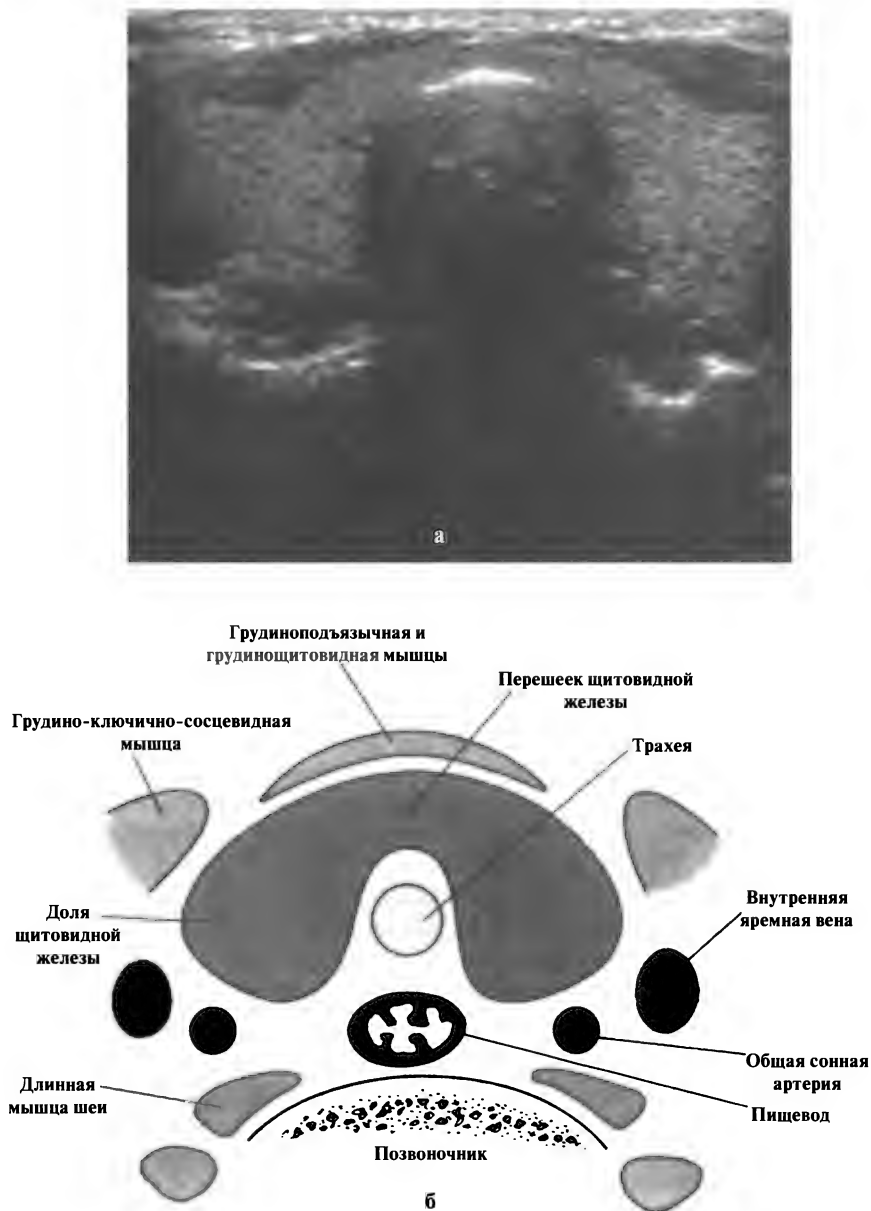


Рис. 3.7. Поперечный срез ЩЖ на мониторе ультразвукового аппарата (а) и на схеме (б)

3.2.3. Инструментальные методы

К инструментальным методам обследования пациентов с заболеваниями ЩЖ относятся УЗИ, сцинтиграфия, пункционная биопсия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также ряд других методов. Наиболее простым, информативным, безопасным и неинвазивным методом исследования ЩЖ является **УЗИ**, позволяющее достаточно точно определить размеры долей, наличие и размер узловых образований, особенностей экстроструктуры (рис. 3.7 а, б). Ультразвуковой контроль существенно повышает информативность пункционной биопсии ЩЖ.

Особенности экстроструктуры как самой ЩЖ, так и обнаруженных в ней узловых образований в сочетании с данными других методов исследований могут иметь важное диагностическое значение, тем не менее, само по себе УЗИ не позволяет устанавливать морфологическую структуру выявленных изменений. Важным вопросом, на который позволяет ответить УЗИ, является оценка объема ЩЖ. Для расчета объема доли ЩЖ определяют ее наибольшие размеры в трех проекциях. Произведение полученных результатов умножают на коэффициент эллипсоидности (0,479) (рис. 3.8).

У взрослых женщин объем ЩЖ в норме не превышает 18 мл, у взрослых мужчин — 25 мл. Таким образом, **зобом** или патологическим увеличением ЩЖ следует считать превышение ее объема у женщин более 18 мл, а у мужчин — более 25 мл по данным УЗИ (табл. 3.2). Единые подходы к оценке объема ЩЖ у детей в настоящее время отсутствуют. Наиболее просто использовать ориентировочные возрастные нормативы; в эпидемиологических исследованиях, как правило, принято использование нормативов, в которых учитывается площадь поверхности тела ребенка.

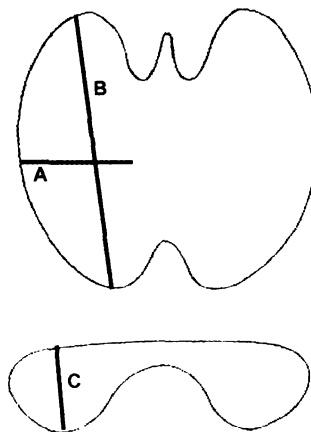


Рис. 3.8. Определение объема ЩЖ при помощи УЗИ. Объем железы равен сумме объемов ее долей, которые рассчитываются по формуле:

$$A \cdot B \cdot C \cdot 0,479$$

Табл. 3.2. Оценка объема щитовидной железы с учетом возраста

Группа лиц	Нормальный объем ЩЖ (мл)
Дети 6–10 лет	< 8
Дети 11–14 лет	< 10
15–18 лет	< 15
Женщины	< 18
Мужчины	< 25

Если гормональное исследование оценивает функцию ЩЖ, а пальпация и УЗИ — ее структуру, то **сцинтиграфия ЩЖ** позволяет получить ее морфофункциональную характеристику, в частности, оценить два основных параметра: захват радиофармпрепарата и его распределение в ЩЖ. Собственно для оценки размера, выявления структурных изменений (наличие узлов) и функции ЩЖ сцинтиграфия малоинформативна. Для сцинтиграфии ЩЖ наиболее часто используется изотоп технеция ^{99m}Tc -пертехнетат (^{99m}Tc), который представляет собой моновалентный анион, подобно йодиду активно захватываемый ЩЖ, но в отличие от йода не подвергающийся органификации. Короткий период полураспада ^{99m}Tc (6 ч) наряду с незначительным поглощением изотопа ЩЖ значительно уменьшает дозу облучения. ^{99m}Tc вводят внутривенно и производят исследование практически сразу после введения изотопа. Основными показаниями к проведению сцинтиграфии с ^{99m}Tc являются:

- дифференциальная диагностика различных патогенетических вариантов тиреотоксикоза: истинной гиперфункции ЩЖ (болезнь Грейвса, функциональная автономия ЩЖ) и деструктивного тиреотоксикоза (послеродовый тиреоидит, подострый тиреоидит, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа). В первом случае при сцинтиграфии будет определяться повышение захвата ^{99m}Tc (рис. 3.9 а), а во втором — его снижение или полное отсутствие (рис. 3.9 б);
- диагностика компенсированной (на фоне эутиреоза) и декомпенсированной (при тиреотоксикозе) функциональной автономии ЩЖ. По этому показанию исследование чаще всего проводится при узловом и многоузловом зобе.

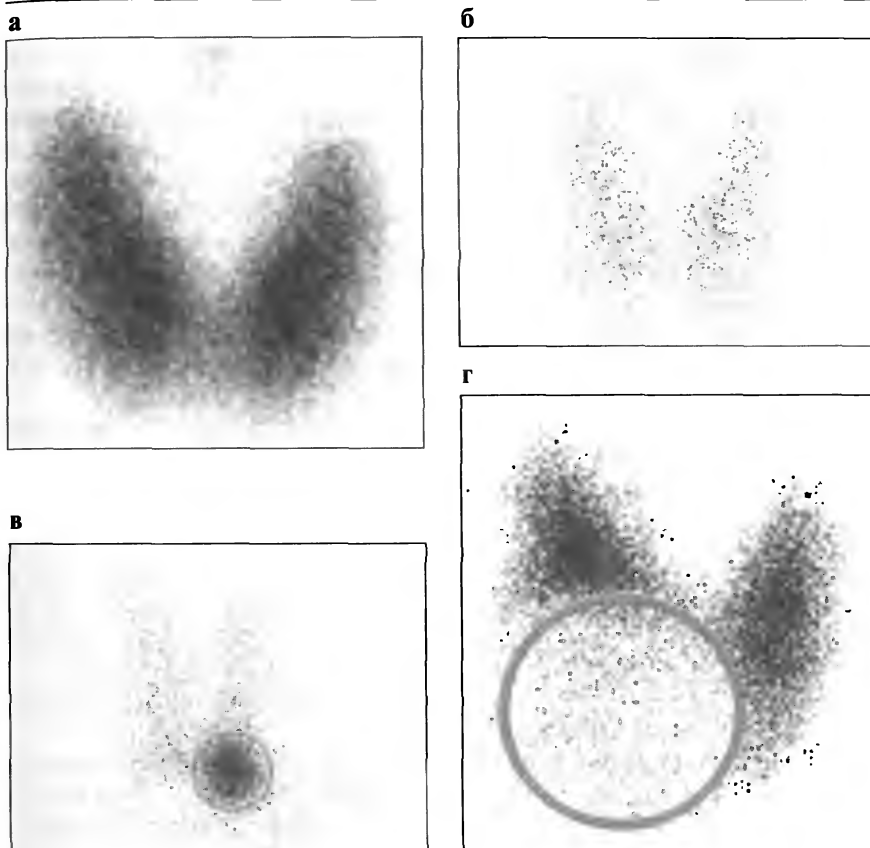


Рис. 3.9. Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc . Обведенные участки соответствуют узловым образованиям, выявленным при УЗИ:

- а** — диффузное усиление захвата ^{99m}Tc при болезни Грейвса;
- б** — диффузное снижение захвата ^{99m}Tc при деструктивном тиреотоксикозе (подострый тиреоидит);
- в** — «горячий» узел левой доли ЩЖ в сочетании со снижением захвата ^{99m}Tc оставшейся ЩЖ (узловой токсический зоб);
- г** — «холодный» узел правой доли ЩЖ (узловой эутиреоидный коллоидный пролиферирующий зоб)

При диагностике функциональной автономии ЩЖ выделяют несколько сцинтиграфических характеристик узловых образований. «Горячий», или автономно функционирующий узел, диагностиру-

ется в тех случаях, когда область ЩЖ, определяемая при УЗИ как узел, накапливает больше изотопа, чем нормальная ткань (рис. 3.9 в). Накопление изотопа в ткани, окружающей узел, может быть либо сниженным, либо полностью подавленным; при этом визуализируется только гиперфункционирующий узел. «Теплые» узлы имеют такой же уровень накопления изотопа, как и окружающая ткань. «Холодные» узлы определяются как дефекты накопления изотопа на скинтиграмме (рис. 3.9 г). В функциональном отношении они имеют нормальную или пониженную активность. Скintiграфия ЩЖ не позволяет сделать заключение о морфологии узловых образований: наиболее ценна в этом плане тонкоигольная биопсия. «Холодные» узлы оказываются злокачественными опухолями примерно в 5–8 % случаев, «горячие» узлы — исключительно редко.

Наряду с ^{99m}Tc для скintiграфии ЩЖ используется два изотопа йода: ^{131}I и ^{123}I . Из-за относительно большой лучевой нагрузки и достаточно большого периода полураспада использование ^{131}I ограничивается ситуациями, когда на основании показателей его захвата и элиминации из ЩЖ рассчитывается лечебная доза этого же изотопа (терапия ^{131}I токсического зоба и рака ЩЖ). Кроме того, он может применяться для визуализации функционирующих, не потерявших способность захватывать йод, метастазов высокодифференцированного рака ЩЖ. С этой целью значительно удобнее использовать ^{123}I , поскольку скintiграфию в данном случае можно проводить спустя небольшой период времени после введения изотопа.

Поскольку в отличие от ^{99m}Tc изотопы йода подвергаются органификации, они незаменимы для этиологической диагностики врожденного гипотиреоза, связанного с дефектами органификации йода. Кроме того, изотопы йода могут использоваться для визуализации эктопированной ткани ЩЖ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ показана при всех пальпируемых узловых образованиях, а также при образованиях, превышающих (по данным УЗИ) в диаметре 1 см. При узловых образованиях меньшего размера ТАБ может быть показана в том случае, если имеются подозрительные на рак ЩЖ эхографические признаки. Основное назначение ТАБ — дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с узловым зобом. Проведение ТАБ под ультразвуковым контролем значительно повышает информативность исследования, особенно в случае кистозных и небольших по диаметру узловых образований. Следует отметить, что за ТАБ следует цитологическое, а не гистологическое исследование, то есть изучение разрозненных групп клеток, а не среза ЩЖ.

Из дополнительных методов исследования в диагностике заболеваний ЩЖ могут использоваться **МРТ и КТ**. Показания для них ограничиваются достаточно редкими случаями, когда необходимо визуализировать крупный загрудинный зоб, сдавливающий органы средостенья. В данном случае значительно более информативна МРТ. Кроме того, она может использоваться для диагностики и оценки эффективности лечения эндокринной офтальмопатии. Среди инструментальных методов исследования не потеряла своего значения **рентгенография** органов шеи (трахеи, пищевода) и загрудинного пространства с контрастированием пищевода барием. Данное исследование показано при подозрении на смещение трахеи при зобе значительного размера.

3.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общепринятая классификация заболеваний ЩЖ отсутствует. Наиболее простой принцип, который мог бы лечь в основу такой классификации — функциональный (синдромальный), т.е. В зависимости от функции ЩЖ (гипертиреоз, гипотиреоз, эутиреоз). В таблице 3.3. представлен сокращенный вариант такой классификации.

Предваряя обсуждение классификации необходимо рассмотреть ряд терминологических вопросов. Под термином **тиреотоксикоз** подразумевается клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме, при этом патогенетически он подразделяется на три варианта:

- ◆ **Гипертиреоз** — гиперпродукция тиреоидных гормонов ЩЖ (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб)

- ◆ **Деструктивный (тиреолитический) тиреотоксикоз**, который представляет собой типовую патологическую реакцию ЩЖ на ряд внешних и внутренних факторов, заключающуюся в массивной деструкции тиреоидных фолликулов с выходом их содержимого (тиреоидных гормонов) в кровеносное русло. При этом варианте гиперфункция ЩЖ отсутствует. Заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом, например подострый и послеродовой тиреоидиты, сопровождаются значительно менее выраженным тиреотоксикозом, чем обусловленные гиперфункцией ЩЖ (болезнь Грейвса). Кроме того, они, как правило, имеют хороший прогноз.

- ◆ **Медикаментозный тиреотоксикоз**, связанный с передозировкой препаратов тиреоидных гормонов.

Табл. 3.3. Функциональная (синдромальная) классификация заболеваний щитовидной железы

Синдром тиреотоксикоза <i>I. Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ</i> 1. Болезнь Грейвса 2. Многоузловой токсический зоб <i>II. Тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ (хорионэпителиома, struma ovarii)</i> <i>III. Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ</i> 1. Медикаментозный тиреотоксикоз 2. Тиреотоксическая фаза деструктивных тиреоидитов (подострый, послеродовой)
Синдром гипотиреоза <i>I. Первичный гипотиреоз</i> <i>II. Гипотиреоз центрального генеза (вторичный)</i> <i>III. Нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов</i>
Заболевания ЩЖ, протекающие без нарушения функции <i>I. Эутиреоидный зоб</i> 1. Зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов 2. Зоб, обусловленный зобогенными веществами <i>II. Тиреоидная неоплазия</i> 1. Доброкачественные опухоли 2. Злокачественные опухоли <i>III. Тиреоидиты</i>

ЩЖ относится к гипофиззависимым железам, недостаточность которых подразделяется на первичную и вторичную. Под **первичным гипотиреозом** подразумевают дефицит тиреоидных гормонов в организме, обусловленный патологией (разрушением, удалением) самой ЩЖ, а под **вторичным гипотиреозом** — дефицит тиреоидных гормонов, обусловленный снижением (отсутствием) трофических и секреторных эффектов ТТГ на ЩЖ (гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз).

Под **зобом** (струмой), как указывалось, подразумевается увеличение объема ЩЖ выше установленных нормативов (18 мл — у женщин, 25 мл — у мужчин). По макроскопической характеристике он подразделяется на **диффузный** (увеличена вся ЩЖ), **узловой**, **многоузловой** (два и более узловых образования) и **смешанный** (сочетание

общего увеличения ЩЖ с наличием одного или нескольких узловых образований). По функциональному состоянию ЩЖ зоб бывает эутиреоидным, токсическим и протекающим со снижением функции ЩЖ.

Несмотря на всю простоту и логику классификации заболеваний ЩЖ, которая приведена в табл. 3.3, она имеет ряд недостатков. Основной из них заключается в том, что **при большинстве заболеваний функция ЩЖ не является постоянной**. Это относится ко всем заболеваниям ЩЖ, протекающим с деструктивным тиреотоксикозом. При хроническом аутоиммунном тиреоидите той или иной длительности эутиреоидная фаза может закончиться субклиническим, а затем явным гипотиреозом. При многоузловом зобе в регионах йодного дефицита по мере нарастания функциональной автономии тироцитов эутиреоз постепенно сменяется тиреотоксикозом. В связи с этим, в настоящее время целесообразнее подразделять заболевания ЩЖ в зависимости от их этиологии (табл. 3.4).

К первой группе относится достаточно много аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По своей общей популяционной распространенности они занимают первое место в ряду другой аутоиммунной патологии человека. Еще чаще встречаются доброкачественные гиперпластические процессы ЩЖ, к которым относятся различные формы коллоидного пролиферирующего зоба. Наиболее часто формированию зоба способствуют различные зобогенные факторы, самым распространенным среди которых является дефицит поступления йода в организм и ЩЖ. Здесь следует отметить уникальную особенность тиреоидной патологии в целом: спектр, распространенность и прогноз большинства заболеваний ЩЖ будет во многом зависеть от того, в регионе с каким потреблением йода (недостаточным, нормальным, избыточным) проживает пациент.

Табл. 3.4. Этиологическая классификация заболеваний ЩЖ

I. Аутоиммунные тиреопатии 1. Болезнь Грейвса 1.1. Изолированная тиреопатия 1.2. С экстратиреоидными проявлениями (эндокринная офтальмопатия) 2. Аутоиммунный тиреоидит 2.1. Хронический 2.2. Транзиторный 2.2.1. Безболевого («молчащий») 2.2.2. Послеродовый 2.2.3. Цитокин-индуцированный
II. Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб* 1. Диффузный эутиреоидный зоб 2. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб 2.1. Без функциональной автономии 2.2. С функциональной автономией
III. Инфекционные тиреопатии 1. Подострый тиреоидит 2. Острый гнойный тиреоидит 3. Специфические тиреоидиты
IV. Опухоли 1. Доброкачественные 2. Злокачественные
V. Врожденные (наследственные) тиреопатии
VI. Заболевания щитовидной железы при патологии других органов и систем

* Эту группу заболеваний можно более академично обозначить, как доброкачественные гиперпластические процессы в ЩЖ.

Инфекционные тиреопатии, за исключением подострого тиреоидита, этиология которого до конца не выяснена, встречаются относительно редко, как и в целом инфекционные заболевания всех эндокринных желез. К отдельным категориям заболеваний ЩЖ относятся опухоли, которые значительно отличаются по морфологии и прогнозу, и врожденные (наследственные) заболевания, для части которых на сегодняшний день уже известна непосредственная причина развития.

3.4. БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА

Болезнь Грейвса (БГ, болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстраклеточной патологией: эндокринной офтальмопатией, претибиальной микседемой, акропатией (табл. 3.5). Впервые заболевание было описано в 1825 г. Калемом Парри, в 1835 г. — Робертом Грейвсом, а в 1840 г. — Карлом фон Базедовым.

Табл. 3.5. Болезнь Грейвса

Этиология	Неизвестна; ассоциация с гаплотипами HLA-DR3, HLA-DQA1*0501; протективный гаплотип: HLA-DQA1*0701
Патогенез	Выработка стимулирующих антител к рецептору ТТГ с развитием синдрома тиреотоксикоза и воспалительными изменениями в ретробульбарной клетчатке
Эпидемиология	Женщины болеют в 10 раз чаще, в большинстве случаев между 20 и 50 годами. Распространенность тиреотоксикоза в целом в регионе с нормальным потреблением йода — 2 % женщин; частота новых случаев БГ: 3 на 1000 женщин в год
Основные клинические проявления	Тахикардия, суправентрикулярные аритмии, сердечная недостаточность, похудение на фоне повышенного аппетита, мышечная слабость, тремор, потливость, раздражительность, плаксивость, глазные симптомы тиреотоксикоза, эндокринная офтальмопатия
Диагностика	ТТГ↓, Т4 и Т3 ↑, эндокринная офтальмопатия, диффузное увеличение объема ЩЖ, диффузное усиление захвата ^{99m}Tc по данным скинтиграфии ЩЖ, антитела к рецептору ТТГ↑
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Тиреостатическая терапия (тиамазол, пропилтиоурацил); радикальные методы: тиреоидэктомия (предельно субтотальная резекция ЩЖ), терапия ^{131}I
Прогноз	Благоприятный при достижении стойкого эутиреоза. Вероятность излечения после курса тиреостатической терапии — 25–50 %. Постоянная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов после применения радикальных методов

В России в качестве синонима термина БГ до последнего времени традиционно используется термин **диффузный токсический зоб**, который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (*диффузный зоб*) и функциональное (*токсический*) изменение ЩЖ, которое не является облигатным для БГ: с одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой, он может быть не диффузным. Кроме того, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других ее заболеваниях. Использование более широкого термина «болезнь», а не просто токсический зоб, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно используется и узнается именно термин БГ, а в немецко-говорящих странах — болезнь Базедова.

Этиология

БГ является мультифакторным заболеванием, при котором генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью (носительство гаплотипов HLA-B8, -DR3 и -DQA1*0501 у европейцев), в патогенезе БГ определенное значение придается психосоциальным и средовым факторам. Эмоциональные стрессорные и экзогенные факторы, такие как курение, могут способствовать реализации генетической предрасположенности к БГ. Курение повышает риск развития БГ в 1,9 раза, а развития эндокринной офтальмопатии при уже имеющейся БГ — в 7,7 раза. БГ в ряде случаев сочетается с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет I типа, первичный гипокортицизм); такое сочетание принято обозначать как **аутоиммунный полигландулярный синдром II типа** (см. п. 9.1.2).

В результате нарушения иммунологической толерантности, аутореактивные лимфоциты (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, В-лимфоциты) при участии адгезивных молекул (ICAM-1, ICAM-2, Е-селектин, VCAM-1, LFA-1, LFA-3, CD44) инфильтрируют паренхиму ЩЖ, где распознают ряд антигенов, которые презентуются дендридными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами. В дальнейшем цитокины и сигнальные молекулы инициируют антигенспецифическую стимуляцию В-лимфоцитов, в результате чего начинается продукция специфических иммуноглобулинов против различных компонентов тироцитов. В патогенезе БГ основное значение придается образованию **стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ)** (рис. 3.10).

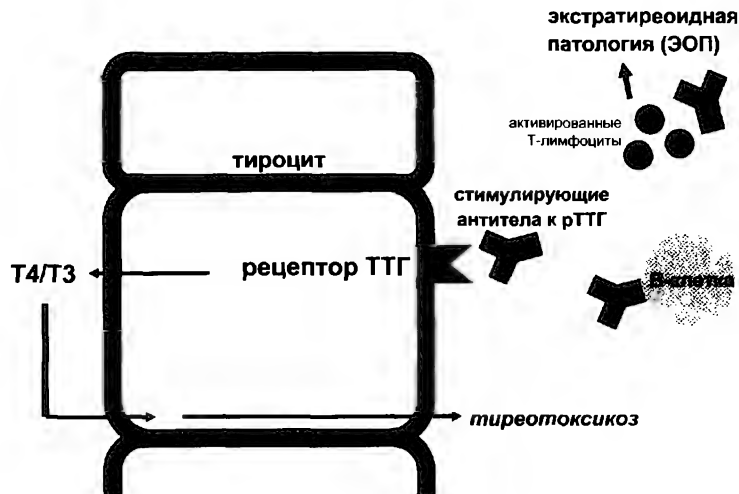


Рис. 3.10. Этиология и патогенез болезни Грейвса

В отличие от большинства других аутоиммунных заболеваний при БГ происходит не разрушение, а стимуляция органа-мишени. В данном случае аутоантитела вырабатываются к фрагменту рецептора ТТГ, который находится на мембране тироцитов. В результате взаимодействия с антителом этот рецептор приходит в активное состояние, запуская пострецепторный каскад синтеза тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз) и, кроме того, стимулируя гипертрофию тироцитов (увеличение ЩЖ). По не вполне понятным причинам сенсibilизированные к антигенам ЩЖ Т-лимфоциты инфильтрируют и вызывают иммунное воспаление в ряде других структур, таких как ретробульбарная клетчатка (эндокринная офтальмопатия), клетчатка передней поверхности голени (претибиальная микседема).

Патогенез

Клинически наиболее значимым синдромом, развивающимся при БГ вследствие гиперстимуляции ЩЖ антителами к рецептору ТТГ, является тиреотоксикоз. Патогенез изменений со стороны органов и систем, развивающихся при тиреотоксикозе, заключается в значительном повышении уровня основного обмена, которое со временем приводит к дистрофическим изменениям. Самыми чувствительными к тиреотоксикозу структурами, в которых наиболее

высока плотность рецепторов к тиреоидным гормонам, являются сердечно-сосудистая (особенно миокард предсердий) и нервная системы.

Эпидемиология

В регионах с нормальным потреблением йода БГ является наиболее частым заболеванием в нозологической структуре синдрома тиреотоксикоза (если не принимать в расчет заболевания, протекающие с транзиторным тиреотоксикозом, такие как послеродовой тиреоидит и др.). В регионах различной выраженности йодного дефицита по распространенности в популяции с БГ конкурирует функциональная автономия ЩЖ (см. п. 3.9.2). Распространенность тиреотоксикоза в целом в регионе с нормальным потреблением йода достигает 2 % среди женщин; частота новых случаев БГ — 3 на 1000 женщин в год. Женщины болеют в 8–10 раз чаще, в большинстве случаев между 30 и 50 годами. Заболеваемость БГ одинакова среди представителей европейской и азиатской расы, но ниже среди негроидной расы. У детей и пожилых людей заболевание встречается достаточно редко.

Клинические проявления

Для БГ, в большинстве случаев, характерен относительно короткий анамнез: первые симптомы обычно появляются за 4–6 месяцев до обращения к врачу и постановки диагноза. Как правило, ключевые жалобы связаны с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, так называемым катаболическим синдромом и эндокринной офтальмопатией (см. п. 3.5).

Основным симптомом со стороны *сердечно-сосудистой системы* является тахикардия и достаточно выраженные ощущения сердцебиений. Тиреотоксикоз сопровождается дилатацией резистивных артериол и децентрализацией кровообращения. С одной стороны это приводит к тому, что пациенты могут ощущать сердцебиения не только в грудной клетке, но и голове, руках, животе. С другой стороны, гиперкинетическое состояние сердца (высокая ЧСС) в сочетании с децентрализацией кровообращения приводит к повышению пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД). ЧСС в покое при синусовой тахикардии, обусловленной тиреотоксикозом, может достигать 120–130 ударов в минуту.

При длительно существующем тиреотоксикозе, особенно у пожилых пациентов, развиваются выраженные дистрофические изменения в миокарде, частым проявлением которых являются суправен-

трикулярные нарушения ритма, а именно фибрилляция (мерцание) предсердий. Это осложнение тиреотоксикоза достаточно редко развивается у пациентов моложе 50 лет. Дальнейшее прогрессирование миокардиодистрофии приводит к развитию изменений миокарда желудочков и застойной сердечной недостаточности.

Как правило, выражен *катаболический синдром*, проявляющийся прогрессирующим похудением (порой на 10–15 кг и более, особенно у лиц с исходным избытком веса) на фоне нарастающей слабости и повышенного аппетита. Кожа больных горячая, иногда имеется выраженный гипергидроз. Характерно чувство жара, пациенты не мерзнут при достаточно низкой температуре в помещении. У некоторых пациентов (особенно в пожилом возрасте) может быть выявлен вечерний субфебрилитет.

Изменения со стороны *нервной системы* характеризуются психической лабильностью: эпизоды агрессивности, возбуждения, хаотичной непродуктивной деятельности сменяются плаксивостью, астенией (раздражительная слабость). Многие пациенты не критичны к своему состоянию и пытаются сохранить активный образ жизни на фоне достаточно тяжелого соматического состояния. Длительно существующий тиреотоксикоз сопровождается стойкими изменениями психики и личности пациента. Частым, но неспецифичным симптомом тиреотоксикоза является мелкий тремор: мелкая дрожь пальцев вытянутых рук выявляется у большинства пациентов. При тяжелом тиреотоксикозе тремор может определяться во всем теле и даже затруднять речь пациента.

Для тиреотоксикоза характерны мышечная слабость и уменьшение объема мускулатуры, особенно проксимальных мышц рук и ног. Иногда развивается достаточно выраженная *миопатия*. Весьма редким осложнением (возможно проявлением БГ) является *тиреотоксический гипокалиемический периодический паралич*, который проявляется периодически возникающими резкими приступами мышечной слабости. При лабораторном исследовании выявляется гипокалиемия, повышение уровня КФК. Чаще встречается у представителей азиатской расы.

Интенсификация костной резорбции приводит к развитию *синдрома остеопении*, а сам тиреотоксикоз рассматривается как один из наиболее важных факторов риска остеопороза. Частыми жалобами пациентов являются выпадение волос, ломкость ногтей.

Изменения со стороны *желудочно-кишечного тракта* развиваются достаточно редко. У пожилых пациентов в ряде случаев может быть

диарея. При длительно существующем тяжелом тиреотоксикозе могут развиваться дистрофические изменения в печени (тиреотоксический гепатоз).

Нарушения менструального цикла встречаются достаточно редко. В отличие от гипотиреоза, тиреотоксикоз умеренной выраженности может не сопровождаться снижением *фертильности* и не исключает возможности наступления беременности. Антитела к рецептору ТТГ проникают через плаценту, в связи с чем у детей, рожденных (1 %) от женщин с БГ (иногда спустя годы после проведенного радикального лечения), может развиваться транзиторный неонатальный тиреотоксикоз. У мужчин тиреотоксикоз достаточно часто сопровождается эректильной дисфункцией.

При тяжелом тиреотоксикозе у ряда пациентов выражены симптомы тиреогенной (относительной) *надпочечниковой недостаточности*, которую необходимо дифференцировать от истинной. К уже перечисленным симптомам добавляются гиперпигментация кожи, открытых частей тела (*симптом Еллинека*), артериальная гипотензия.

В большинстве случаев при БГ происходит **увеличение размеров ЩЖ**, которое, как правило, имеет диффузный характер. Нередко железа увеличена значительно. В ряде случаев над ЩЖ можно выслушать систолический шум. Тем не менее зоб не является облигатным симптомом БГ, поскольку он отсутствует не менее чем у 25–30 % пациентов.

Ключевое значение в диагностике БГ имеют изменения со стороны глаз, которые обсуждаются в п 3.5 и являются своеобразной «*визит-*

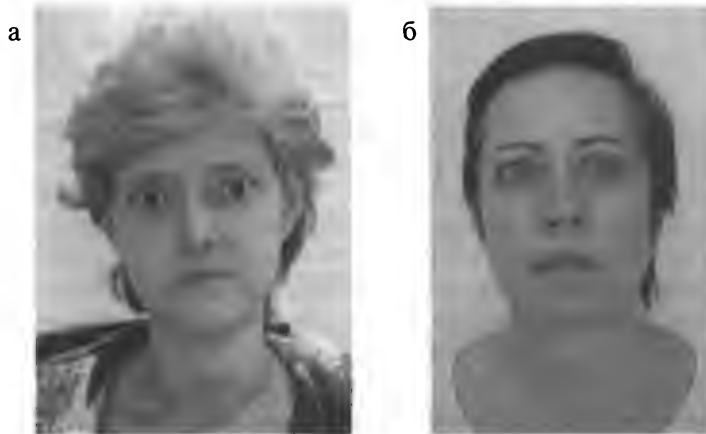


Рис. 3.11. Внешний вид пациентов с болезнью Грейвса (а, б)



Рис. 3.12. Претибиальная микседема (а, б)

ной карточкой» БГ, т.е. их обнаружение у пациента с тиреотоксикозом практически однозначно свидетельствует именно о БГ, а не о другом заболевании. Очень часто благодаря наличию выраженной офтальмопатии в сочетании с симптомами тиреотоксикоза диагноз БГ очевиден уже при осмотре пациента (рис. 3.11).

Другим редким (менее 1 % случаев), ассоциированным с БГ, заболеванием является претибиальная микседема (рис. 3.12). Патогенез поражения клетчатки претибиальной области, вероятно, аналогичен таковому при ЭОП (см. п. 3.5). Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красного цвета («апельсиновая корка»), часто сопровождается эритемой и зудом.

Клиническая картина тиреотоксикоза может иметь отклонения от классического варианта. Так, если у молодых БГ характеризуется развернутой клинической картиной, у пожилых пациентов ее течение зачастую олиго- или даже моносимптомное (нарушение ритма сердца, субфебрилитет). При так называемом «апатическом» варианте течения БГ, который встречается у пожилых пациентов, клинические проявления включают потерю аппетита, депрессию, гиподинамию.

Весьма редким осложнением БГ (крайне редко других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом) является **тиреотоксический криз**, патогенез которого не вполне понятен, т.к. криз может развиваться и без запредельного повышения уровня тиреоидных гормонов в крови. Причиной тиреотоксического криза могут оказаться

сопутствующие БГ острые инфекционные заболевания, проведение оперативного вмешательства или терапии радиоактивным йодом на фоне выраженного тиреотоксикоза, отмена тиреостатической терапии, введение пациенту контрастного йодсодержащего препарата. Клинические проявления тиреотоксического криза включают резкое утяжеление симптомов тиреотоксикоза, гипертермию, спутанность сознания, тошноту, рвоту, иногда диарею. Регистрируется синусовая тахикардия свыше 120 уд/мин. Нередко отмечается мерцательная аритмия, высокое пульсовое давление с последующей выраженной гипотонией. В клинической картине может доминировать сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром. Нередко выражены проявления относительной надпочечниковой недостаточности в виде гиперпигментации кожи. Кожные покровы могут быть желтушны вследствие развития токсического гепатоза. При лабораторном исследовании может выявляться лейкоцитоз (даже при отсутствии сопутствующей инфекции), умеренная гиперкальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы. Смертность при тиреотоксическом кризе достигает 30–50 %.

Диагностика

К *диагностическим критериям* БГ относят:

1. Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз (ТТГ↓, Т4 и/или Т3↑).
2. Эндокринную офтальмопатию (60–80 % случаев).
3. Диффузное увеличение объема ЩЖ (60–70 %).
4. Диффузное усиление захвата ^{99m}Tc по данным сцинтиграфии ЩЖ.
5. Повышенный уровень антител к рецептору ТТГ.

На первом этапе диагностики БГ необходимо подтвердить, что имеющаяся у пациента клиническая симптоматика (тахикардия, похудение, тремор) обусловлена синдромом тиреотоксикоза. С этой целью проводят гормональное исследование, которое обнаруживает снижение или даже полное подавление уровня ТТГ и повышение уровней Т4 и/или Т3. Дальнейшая диагностика направлена на дифференцировку БГ от других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом. При наличии клинически выраженной ЭОП диагноз БГ практически очевиден. В ряде случаев при отсутствии явной ЭОП имеет смысл осуществить ее активный поиск при помощи инструментальных методов (УЗИ и МРТ-орбит).

УЗИ при БГ, как правило, обнаруживает диффузное увеличение ЩЖ и характерную для всех ее аутоиммунных заболеваний гипоэхоген-

ность. Определение объема ЩЖ помимо всего необходимо для выбора метода лечения, так как прогноз консервативной тиреостатической терапии при зобе большого размера достаточно плохой. Проведение сцинтиграфии ЩЖ в типичных случаях (тиреотоксикоз, ЭОП, диффузный зоб, молодой возраст пациента) не обязательно. В менее очевидных ситуациях этот метод позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовой, подострый тиреоидит и проч.) или от функциональной автономии ЩЖ (многоузловой токсический зоб с «горячими» узлами).

При БГ не менее чем у 70–80 % пациентов определяются циркулирующие антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), тем не менее, они неспецифичны для этого заболевания и встречаются при любой другой аутоиммунной патологии ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит, послеродовой тиреоидит). В ряде случаев повышение уровня АТ-ТПО можно расценивать как косвенный диагностический признак БГ, когда речь идет о ее дифференциальной диагностики от неаутоиммунных заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом (функциональная автономия ЩЖ). Достаточно специфическим тестом для диагностики и дифференциальной диагностики БГ является определение уровня **антител к рецептору ТТГ**, которым при этом заболевании придается основное патогенетическое значение. Тем не менее следует учесть, что в ряде случаев эти антитела не выявляются у пациентов с явной БГ, что связано с несовершенством относительно недавно появившихся тест-систем.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БГ и заболеваний со схожей симптоматикой, протекающих с нормальной функцией ЩЖ (мерцание предсердий на фоне атеросклеротического кардиосклероза), проста в силу доступности гормональных исследований, которые оценивают функцию ЩЖ. Основные сложности возникают в дифференциальной диагностике БГ и других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом. В этом плане, как указывалось, большую помощь в диагностике БГ может оказать наличие эндокринной офтальмопатии, которая не встречается при других заболеваниях.

При подостром тиреоидите, а также других заболеваниях, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовой, «молчащий» и цитокининдуцированный тиреоидиты, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2 типа), при сцинтиграфии ЩЖ определяется снижение или даже полное отсутствие захвата радиофармпрепарата.

Кроме того, *подострый тиреоидит* характеризует яркая клиническая картина (болевого синдром) и повышение СОЭ. *Функциональная автономия ЩЖ*, клинически чаще всего представленная многоузловым токсическим зобом манифестирует в пожилом возрасте (чаще после 50–60 лет); при сцинтиграфии ЩЖ выявляются «горячие» узлы, отсутствуют признаки аутоиммунной патологии (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ).

Определенные сложности могут возникать при диагностике БГ у беременных женщин. В норме во время беременности, которая сопровождается гиперстимуляцией ЩЖ преимущественно за счет хорионического гонадотропина, у многих женщин (около 30 %) происходит снижение уровня ТТГ ниже нормы, а у некоторых (2 %) наряду с этим происходит некоторое повышение уровня свободного Т4. Дифференцировать эту ситуацию (*транзиторный гестационный гипертиреоз*) от БГ позволяет отсутствие ЭОП и большинства типичных симптомов тиреотоксикоза, а также постепенная нормализация измененных показателей по данным динамического наблюдения. Следует заметить, что во время беременности у всех женщин уровень общего Т4 существенно превышает норму, что связано с повышением под действием избытка эстрогенов уровня ТСГ. В связи с этим для оценки функции ЩЖ во время беременности должен использоваться уровень свободного Т4 и ТТГ. *Артифициальный* (прием пациентом больших доз препаратов тиреоидных гормонов) тиреотоксикоз от БГ отличает снижение накопления РФП по данным сцинтиграфии и отсутствие повышения уровня тиреоглобулина, свойственное большинству заболеваний, сопровождающихся гиперфункцией ЩЖ.

Лечение

Существует три метода лечения БГ (консервативное лечение тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение и терапия ¹³¹I), при этом ни один из них не является этиотропным. В разных странах удельный вес использования указанных методов лечения традиционно отличается. Так, в Европейских странах и в РФ в качестве первичного метода лечения наиболее принята консервативная терапия тиреостатиками, в США подавляющее большинство пациентов получает терапию ¹³¹I.

Консервативная терапия осуществляется при помощи препаратов тиомочевины, к которым относится *тиамазол* (мерказолил, тирозол,

метизол) и *пропилтиоурацила* (ПТУ, пропицил). Механизм действия обоих препаратов заключается в том, что они активно накапливаются в ЩЖ и блокируют синтез тиреоидных гормонов благодаря ингибированию тиреоидной пероксидазы, которая осуществляет присоединение йода к остаткам тирозина в тиреоглобулине. Существуют достаточно противоречивые данные о том, что тиамазол параллельно оказывает некое иммуномодулирующее действие, которое в ряде случаев способствует ремиссии заболевания.

Тиреостатическая терапия может назначаться либо в плане подготовки пациента к другим методам лечения (операция), которые проводятся на фоне эутиреоза, либо в виде курса тиреостатической терапии продолжительностью 12–18 месяцев. Следует подчеркнуть, что на фоне приема тиреостатических препаратов постепенное достижение эутиреоидного состояния может быть достигнуто практически у всех пациентов: случаи резистентности к тиреостатикам являются казуистикой.

Длительную (12–18 месяцев) консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь, речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 35–40 мл); при зобе больших размеров после отмены тиреостатиков неминуемо разовьется тиреотоксикоз. Кроме того, консервативную терапию не следует планировать у пациентов с тяжелыми осложнениями тиреотоксикоза (мерцательная аритмия, выраженный остеопороз и др.). Практически бесперспективно и небезопасно для пациента назначение повторных курсов лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–18 месяцев тиреостатической терапии.

Если пациенту планируется проведение курса тиреостатической терапии, тионамиды в начале назначаются в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 1–2 приема) или ПТУ — 300–400 мг (на 3 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 недель у 80–90 % пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4 и Т3. Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение бета-адреноблокаторов (пропранолол — 120–180 мг/сут, атенолол — 50–100 мг/сут), которые достаточно быстро купируют многие сердечно-сосудистые симптомы тиреотоксикоза. После

нормализации уровня свободного Т4 доза тиреостатика снижается до поддерживающей (5–15 мг тиамазола в день). В дальнейшем возможно два варианта тиреостатической терапии. Первый вариант (схема «блокируй») подразумевает назначение небольшой (5–10 мг/сут тиамазола) одного только тиреостатического препарата. При втором варианте (схема «блокируй и замещай») — совместно с относительно большей дозой тиреостатика (10–20 мг тиамазола) назначается левотироксин (L-T₄), который предотвращает развитие у пациента медикаментозного гипотиреоза. Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня Т4 и ТТГ (последний может приходить в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения).

Поддерживающая терапия продолжается от 12 до 18 месяцев. На протяжении всего лечения у пациента необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Редким, но грозным осложнением тионамидов (как тиамазола, так и ПТУ) является агранулоцитоз, очень редко — изолированная тромбоцитопения. После окончания курса лечения препараты отменяются; наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения терапии. Вероятность развития рецидива даже среди пациентов с небольшим исходным увеличением ЩЖ достаточно высока и достигает 70–75 %. В случае развития рецидива тиреотоксикоза, а также если пациент исходно не соответствует критериям, делающим проведение длительной тиреостатической терапии целесообразным, ему показано радикальное лечение: операция или терапия ¹³¹I.

Целью **оперативного лечения**, равно как и терапии ¹³¹I является удаление практически всей ЩЖ, с одной стороны обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза (который достаточно легко компенсируется), а с другой — исключаящую любую возможность рецидива тиреотоксикоза. С этой целью рекомендуется проведение **тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ** (с оставлением тиреоидного остатка не более 2 мл), которая с функциональной точки зрения тождественна тиреоидэктомии (в том и другом случае исходом является гипотиреоз).

В большинстве стран мира основная часть пациентов с БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве основного метода радикального лечения получает терапию **радиоактивным ¹³¹I**. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно

недорог, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание. В значимых количествах ^{131}I накапливается только в ЩЖ; после попадания в нее он начинает распадаться с выделением бета-частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тироцитов. Существенное преимущество заключается в том, что лечение ^{131}I можно проводить без предварительной подготовки тиреостатиками. При БГ, когда целью лечения является разрушение ЩЖ, терапевтическая активность с учетом объема ЩЖ, максимального захвата и времени полувыведения ^{131}I из ЩЖ рассчитывается исходя из предполагаемой поглощенной дозы в 200–300 Грей. При эмпирическом подходе пациенту без предварительных дозиметрических исследований при зобе небольшого размера назначается около 10 мКи, при зобе большего размера — 15–30 мКи. Гипотиреоз обычно развивается в течение 4–6 месяцев после введения ^{131}I .

Общая схема лечения БГ представлена на рис. 3.13. Такой подход к лечению этого заболевания наиболее принят в странах Европы и в РФ. Наряду с перечисленными факторами выбор варианта лечения БГ могут определять как индивидуальные особенности пациента

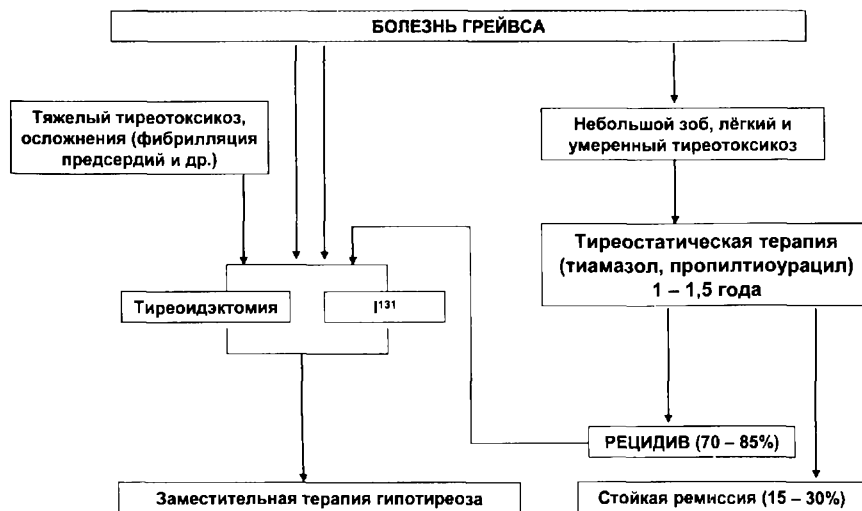


Рис. 3.13. Схема лечения болезни Грейвса

(очень крупный зоб, сопутствующая патология, планирование беременности), так и социальные факторы.

Особенность лечения БГ *во время беременности* заключается в том, что тиреостатик (предпочтение отдается ПТУ, который хуже проникает через плаценту) назначается в минимально необходимой дозе (только по схеме «блокируй»), которая необходима для поддержания уровня свободного Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нее. Обычно по мере увеличения сроков беременности потребность в тиреостатике уменьшается и большинство женщин после 25–30 недели препарат вообще не принимает. Тем не менее у большинства из них после родов (обычно через 3–6 месяцев) развивается рецидив заболевания.

Лечение **тиреотоксического криза** подразумевает интенсивные мероприятия с назначением больших доз тиреостатиков. Предпочтение отдается ПТУ в дозе 200–300 мг каждые 6 часов, при невозможности самостоятельного приема пациентом — через назогастральный зонд. Кроме того, назначаются β-адреноблокаторы (пропранолол: 160–480 мг в день *per os* или в/в из расчета 2–5 мг/час), глюкокортикоиды (гидрокортизон: 50–100 мг каждые 4 часа или преднизолон (60 мг/сут), дезинтоксикационную терапию (физиологический раствор, 10 % раствор глюкозы) под контролем гемодинамики. Эффективным методом лечения тиреотоксического криза является плазмаферез.

Прогноз

При отсутствии лечения неблагоприятный и определяется постепенным развитием фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, истощения (марантический тиреотоксикоз). В случае нормализации функции ЩЖ прогноз тиреотоксической кардиомиопатии благоприятный — у большинства пациентов происходит регресс кардиомегалии и восстанавливается синусовый ритм. Вероятность рецидива тиреотоксикоза после 12–18-месячного курса тиреостатической терапии — 70–75 % пациентов.

3.5. ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП, офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия) — аутоиммунное заболевание, патогенетически связанное с болезнью Грейвса, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией, а в дальнейшем фиброзными изменениями ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц.

Табл. 3.6. Эндокринная офтальмопатия

Этиология	Наиболее вероятно аналогична таковой при болезни Грейвса
Патогенез	Иммунное воспаление ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, развивающееся в рамках системного аутоиммунного процесса при болезни Грейвса
Эпидемиология	Развивается у 50–75 % пациентов с болезнью Грейвса
Основные клинические проявления	Ощущение «песка в глазах», боли в области глаз, диплопия, экзофтальм, отечность век, нейропатия зрительного нерва, косоглазие
Диагностика	Офтальмологический осмотр, экзофтальмометрия, УЗИ орбит, МРТ орбит
Дифференциальная диагностика	Ретробульбарные опухоли (при одностороннем экзофтальме), инфильтративные заболевания глазницы, миастения
Лечение	При легком течении не показано, при тяжелом и умеренно тяжелом течении в активную фазу: глюкокортикоиды (<i>per os</i> или пульс-терапия), рентгенотерапия на область глазницы, аналоги соматостатина, хирургическая декомпрессия орбиты; в неактивную фазу при необходимости косметические операции
Прогноз	В 98 % случаев развивается ремиссия (самопроизвольная или на фоне лечения); в 2 % — тяжелое течение с остаточными явлениями ЭОП после наступления неактивной фазы

В 95 % случаев ЭОП сочетается с болезнью Грейвса и является неотъемлемым компонентом этого системного аутоиммунного заболевания (его «визитной карточкой»), при этом ЭОП может манифестировать раньше тиреотоксикоза. Примерно в 5 % случаев ЭОП сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, а в оставшихся 5 % — является изолированным заболеванием, т.е. единственным компонентом аутоиммунно-

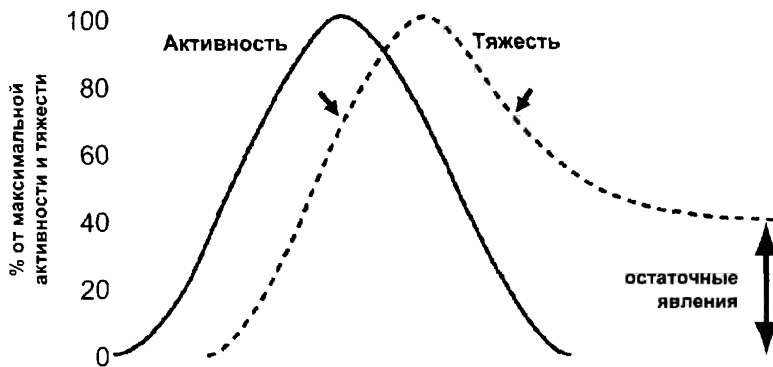


Рис. 3.14. Стадии развития эндокринной офтальмопатии

го процесса, развивающегося при БГ. По не вполне понятной причине в 5–10 % случаев ЭОП носит односторонний характер (табл. 3.6).

Этиология

Согласно одной из достаточно распространенных теорий, вследствие развивающегося при БГ аутоиммунного процесса по не вполне понятной причине преадипоциты ретробульбарной клетчатки дифференцируются в адипоциты, экспрессирующие рецептор к ТТГ. Вслед за этим происходит инфильтрация этой клетчатки сенсibilизированными к рецептору ТТГ Т-лимфоцитами, инициирующими развитие иммунного воспаления. В ответ на воздействие провоспалительных цитокинов адипоциты ретробульбарной клетчатки начинают в избытке продуцировать кислые гликозаминогликаны. Последние обладают выраженными гидрофильными свойствами, что способствует развитию отека и увеличению объема ретробульбарной клетчатки. В дальнейшем интенсивность воспалительных изменений спадает, и развиваются фиброзные изменения той или иной степени выраженности.

Патогенез

В развитии ЭОП выделяют две основные фазы (рис. 3.14). В первой **фазе активного воспаления** происходят воспалительные изменения в ретробульбарной клетчатке. Эти изменения сопровождаются увеличением ее объема, что приводит к развитию экзофтальма, а в тяжелых случаях — к сдавлению зрительного нерва (*нейропатия зрительного нерва*) (рис. 3.15).

Воспалительные изменения в глазодвигательных мышцах развиваются неравномерно, что приводит к тому, что при определенном угле зрения (при взгляде вверх или в сторону) у пациента появляется диплопия. При тяжелых изменениях со стороны глазодвигательных мышц может развиваться стойкое косоглазие с постоянной диплопией. Опасным осложнением тяжелой ЭОП является выраженный экзофтальм, приводящий к невозможности полного закрытия глаз, с последующими изменениями роговицы, вплоть до ее изъязвления.



Рис. 3.15. Патогенез экзофтальма и компрессии зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии

Во второй **неактивной фазе** ЭОП происходит постепенное стихание воспалительного процесса в структурах глазницы. В случае легкой ЭОП процесс заканчивается полной ремиссией, при тяжелой ЭОП развиваются фиброзные изменения, приводящие к стойкому экзофтальму, стойкой ретракции верхнего века, косоглазию с диплопией, а также вторичным изменениям со стороны глазного яблока, таким как катаракта. Использование противовоспалительных средств, таких как глюкокортикоиды, в неактивной фазе ЭОП неэффективно. Факторами риска развития и прогрессирования ЭОП являются курение и нарушение функции ЩЖ (как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз).

Эпидемиология

ЭОП развивается у 50–75 % пациентов с болезнью Грейвса. Вполне вероятно, что ЭОП той или иной выраженности, включая минимальные изменения в ретробульбарных тканях, которые можно выявить только при помощи специальных методов (МРТ), развивается у всех пациентов с БГ. Частота новых случаев собственно ЭОП по некоторым данным составляет 16 случаев на 100 000 населения в год для женщин и 2,9 случая на 100 000 в год для мужчин.



Рис. 3.16. Пациенты с эндокринной офтальмопатией (а, б, в)

Клинические проявления

При ЭОП может развиваться несколько групп симптомов. Сразу следует оговориться, что так называемые *глазные симптомы тиреотоксикоза*, приведенные в таблице 3.7, в полной мере не являются проявлениями ЭОП, а могут развиваться при тиреотоксикозе любого генеза. Их патогенез связывают с нарушением вегетативной иннервации глазного яблока. Этим симптомам придавали большое значение в прошлом, когда прямая оценка функции ЩЖ при помощи гормонального исследования представляла существенные сложности. В дальнейшем стало очевидно, что многие глазные симптомы, например мелкий тремор век закрытых глаз, могут встречаться и при отсутствии тиреотоксикоза у здоровых людей.

Табл. 3.7. Глазные симптомы тиреотоксикоза

Симптом	Проявления
Грефе	Отставание верхнего века от радужки при взгляде вниз
Дельримпля	Широкое раскрытие глазных щелей
Штельвага	Редкое моргание
Мебиуса	Невозможность фиксировать взгляд на близком расстоянии (слабость конвергенции)
Кохера	Ретракция верхнего века при быстрой перемене взгляда

Табл. 3.8. Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS

Стадия		Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие офтальмопатии
1 (O)	A B C	Ретракция верхнего века: — незначительно выражена — умеренно выражена — резко выражена
2 (S)	A B C	Изменения мягких тканей глазницы (отек, инъекция конъюнктивы): — незначительно выражена — умеренно выражена — резко выражена
3 (P)	A B C	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок): — незначительно выражен (3-4 мм больше нормы) — умеренно выражен (5-7 мм больше нормы) — резко выражен (более 8 мм)
4 (E)	A B C	Поражение мышц глазницы: — диплопия без ограничения движения глазных яблок — ограничение движения глазных яблок — фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)	A B C	Поражение роговицы: — сухость — изъязвление — помутнение, некроз, перфорация
6 (S)	A B C	Поражение зрительного нерва: — незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3) — умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1) — резко выражено (острота зрения менее 0,1)

Собственно для ЭОП характерны две группы симптомов: первые связаны с изменением мягких тканей орбиты, а вторые — с изменением глазодвигательных мышц. В результате **изменения ретробульбарных и частично периорбитальных тканей** развивается экзофтальм с сопутствующей ему ретракцией верхнего века (рис. 3.16).

Первыми симптомами ЭОП очень часто оказываются ощущение «песка» в глазах, слезотечение и светобоязнь. Основными **мышечными**



Рис. 3.17. Утолщение глазодвигательных мышц орбит при эндокринной офтальмопатии по данным УЗИ

симптомами являются двоение при взгляде в какую-то сторону или вверх, невозможность отведения глаз в одну из сторон, а в тяжелых случаях — косоглазие. Тяжесть офтальмопатии принято классифицировать по международной классификации NOSPECS (табл. 3.8). Чаще всего ЭОП имеет достаточно легкое течение, не требующее активных лечебных мероприятий; на тяжелую ЭОП с развитием изменений, угрожающих зрению, приходится не более 1–1,5 % случаев.

Диагностика

Основное, но не абсолютное значение имеет сопутствующая БГ, значительно реже аутоиммунный тиреоидит. В этом случае наличие у пациента характерного двустороннего процесса практически верифицирует диагноз. Реже приходится проводить УЗИ орбит, которое позволяет выявить характерное утолщение глазодвигательных мышц (рис. 3.17).

В ряде случаев это исследование проводится с целью активной диагностики клинически невыраженной ЭОП, выявление которой позволяет установить диагноз БГ, в тех случаях, когда последнюю сложно дифференцировать от других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом. С этой целью может быть предпринята МРТ, которая является более дорогим, но более информативным исследованием. Важным показанием для нее является выявление у пациента одностороннего экзофтальма (особенно при отсутствии воспалительных изменений и других глазных симптомов) с целью исключения ретробульбарной опухоли.

Важным вопросом диагностики ЭОП, ответ на который необходим для решения вопроса о назначении лечения, является установление **активности** ЭОП. Для этого, как правило, используются данные клинической картины и анамнеза (наблюдения в динамике). Их суммирует шкала клинической активности ЭОП, представленная в табл. 3.9.

Табл. 3.9. Шкала клинической активности ЭОП

1. Спонтанная ретробульбарная болезненность (болезненное чувство давления за глазами в течение последних 4 недель)
2. Боль при движениях глаз (при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз в течение последних 4 недель)
3. Покраснение (эритема) век
4. Отек век
5. Инъекция конъюнктивы (диффузное покраснение конъюнктивы, покрывающее, по меньшей мере, один квадрант)
6. Хемоз
7. Отек карункулы
1 балл соответствует 1 признаку общий счет варьирует от 0 (нет активности) до 7 (выраженная) ЭОП считается активной при более чем 4 баллах

Дифференциальная диагностика

ЭОП необходимо дифференцировать от ретробульбарных опухолей (особенно при одностороннем экзофтальме), инфильтративных заболеваний глазницы, миастении, нейропатии зрительного нерва другого генеза.

Лечение

При выборе тактики лечения следует исходить из того, что воспалительный процесс при ЭОП склонен к самопроизвольной ремиссии, другими словами, активная фаза ЭОП, рано или поздно, всегда заканчивается. Подходы к лечению ЭОП, как указывалось, определяются тяжестью заболевания и его активностью (табл. 3.10).

Табл. 3.10. Лечение эндокринной офтальмопатии

Тяжесть ЭОП	Лечение
При любой тяжести	Прекращение курения Защита роговицы (глазные капли «искусственная слеза», при плохом смыкании век — сон с повязкой для глаз) Ношение затемненных очков Поддержание стойкого эутиреоза
Легкая ЭОП	Наблюдение без какого-либо активного вмешательства
Умеренная тяжесть ЭОП, активная фаза	Противовоспалительная терапия (глюкокортикоиды внутривенно или <i>per os</i>) и/или рентгенотерапия на область орбит
Умеренная тяжесть ЭОП, неактивная фаза	Реконструктивная хирургия (операции на веках, глазодвигательных мышцах, декомпрессия орбит)
Тяжелая ЭОП	Пульс-терапия глюкокортикоидами, декомпрессия орбит

В большинстве случаев ЭОП какой-либо активной терапии не требуется вообще, поскольку чаще всего речь идет о достаточно легком течении заболевания, которое склонно к самопроизвольной ремиссии без каких-либо остаточных явлений. Тем не менее пациенту должны быть даны рекомендации по прекращению курения, использованию глазных капель. Важным условием ремиссии ЭОП является стойкое поддержание эутиреоза. В случае умеренной и тяжелой ЭОП наиболее часто используемым методом, подтвердившим свою эффективность и относительную безопасность, является пульс-терапия метилпреднизолоном (1 г в/в, ежедневно, на протяжении 5 дней, далее при необходимости проводится повторный курс через 1–2 недели). Альтернативой может быть пероральный прием преднизолона, который сопровождается несколько большим риском развития побочных эффектов. Основной проблемой терапии глюкокортикоидами является достаточно часто развивающиеся рецидивы ЭОП после прекращения лечения. Другим методом лечения является рентгенотерапия на область орбит, которую часто комбинируют с терапией глюкокор-

тикоидами. При тяжелой ЭОП, особенно при развитии нейропатии зрительного нерва, может быть показано оперативное вмешательство по декомпрессии орбит. В неактивной фазе ЭОП при выраженных косметических и зрительных нарушениях также может быть показано оперативное лечение.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев благоприятный: развивается самопроизвольная или индуцированная противовоспалительной терапией ремиссия. Примерно в 1–2 % случаев ЭОП характеризуется тяжелым течением, которое завершается выраженными остаточными явлениями в неактивной фазе.

3.6. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, развивающийся вследствие дефицита тиреоидных гормонов. По патогенезу гипотиреоз может быть первичным (*вследствие патологии самой ЩЖ*) и вторичным (*вследствие дефицита ТТГ*) (табл. 3.11), при этом более 99 % случаев приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. Распространенность гипотиреоза в общей популяции составляет порядка 2 %, а в отдельных возрастных группах (*женщины пожилого возраста*) может достигать 6–8 %.

Табл. 3.11. Этиология гипотиреоза

Гипотиреоз	Основные заболевания
Первичный (заболевания щитовидной железы)	Аутоиммунный тиреоидит Хирургическое удаление щитовидной железы Терапия радиоактивным ^{131}I Тяжелый йодный дефицит Аномалии развития щитовидной железы (дисгенезия и эктопия)
Вторичный (гипоталамо-гипофизарная патология)	Гипофизарная недостаточность (синдром Шиена-Симмондса) Крупные опухоли гипоталамо-гипофизарной области Облучение гипофиза Изолированный дефицит ТТГ

3.6.1. Приобретенный гипотиреоз

Является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний (табл. 3.12). Основной причиной стойкого первичного гипотиреоза является хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ), далее по распространенности следует ятрогенный гипотиреоз, развивающийся в исходе хирургических операций на ЩЖ или терапии радиоактивным ^{131}I .

Табл. 3.12. Первичный приобретенный гипотиреоз

Этиология	Хронический аутоиммунный тиреоидит, оперативные вмешательства на ЩЖ, терапия ^{131}I
Патогенез	Снижение основного обмена и метаболизма большинства клеточных систем организма
Эпидемиология	Мужчины, женщины — 1:10; 2 % в общей популяции; 2 — 5 % среди женщин детородного возраста; 6 — 12 % среди лиц старше 60 лет
Основные клинические проявления	Неспецифичны или отсутствуют: общая слабость, депрессия, сухость кожи, усиленное выпадение волос, запоры, гипохромная анемия, выпот в перикарде, диастолическая гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение менструального цикла, бесплодие, снижение либидо
Диагностика	Манифестный первичный гипотиреоз: ТТГ↑, Т4↓; Субклинический гипотиреоз: ТТГ↑, Т4 — в норме; Вторичный гипотиреоз: ТТГ↓, Т4↓
Дифференциальная диагностика	Многочисленные заболевания со схожей симптоматикой. Дифференциальная диагностика между заболеваниями, приведшими к развитию гипотиреоза
Лечение	Заместительная терапия препаратами левотироксина (полная заместительная доза около 1,4 мкг/кг массы тела); цель терапии — поддержание уровня ТТГ в норме
Прогноз	При стойком поддержании нормального уровня ТТГ на фоне заместительной терапии — полный регресс симптомов и проявлений

Этиология

Наибольшее клиническое значение имеет гипотиреоз, развившийся в результате хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (см. п. 3.7.1.1), а также ятрогенный гипотиреоз (послеоперационный, в исходе терапии радиоактивным ^{131}I). На ятрогенный гипотиреоз приходится не менее $1/3$ всех случаев гипотиреоза. При указанных заболеваниях гипотиреоз в большинстве случаев носит стойкий необратимый характер. Наряду с этим при многих заболеваниях ЩЖ (деструктивные тиреоидиты), а также при воздействии ряда веществ (большие дозы йода, тиреостатики) может развиваться транзиторный гипотиреоз, который самолимитируется либо в процессе естественного течения этих заболеваний, либо по прекращении воздействия вызвавшего его фактора (отмена тиреостатика). В ряде случаев генез первичного гипотиреоза остается неясным (идиопатический гипотиреоз).

Одной из причин первичного гипотиреоза может быть тяжелый йодный дефицит. Легкий и умеренный йодный дефицит к гипотиреозу у взрослых в обычных условиях привести **не может**, поэтому проблема йододефицитного гипотиреоза у взрослых для Российской Федерации неактуальна (см. п. 3.9). У новорожденных вследствие умеренного, а иногда даже и легкого йодного дефицита, вследствие сочетания низкого содержания йода в ЩЖ и высокого уровня обмена тиреоидных гормонов может развиваться *транзиторная неонатальная гипертиротропинемия* (см. п. 3.6.2). У беременных женщин в условиях йодного дефицита может развиваться *относительная гестационная гипотироксинемия* (см. п. 3.9.3). Тем не менее два последних феномена не следует отождествлять с синдромом гипотиреоза в полной мере.

Причиной относительно редко встречающегося *вторичного гипотиреоза*, как правило, являются различные деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего речь идет о макроаденомах гипофиза и супраселлярных структур, а также оперативных вмешательствах по поводу этих заболеваний.

Патогенез

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем. Поскольку основной функцией тиреоидных гормонов является поддержание основного обмена (клеточного дыхания), при их дефиците происходит снижение потребления кислорода тканями, а также снижение расходования энер-

гии и утилизации энергетических субстратов. По этой же причине при гипотиреозе происходит уменьшение выработки целого ряда энергозависимых клеточных ферментов, обеспечивающих их нормальное функционирование. Универсальным изменением, которое обнаруживается при тяжелом гипотиреозе, является муцинозный отек (**микседема**), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. Микседема развивается вследствие избыточного скопления в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, которые в силу своей гидрофильности задерживают избыток воды.

Эпидемиология

Эпидемиологию гипотиреоза во многом определяет тот факт, что его наиболее частой причиной является АИТ. Во-первых, АИТ, как и большинство других заболеваний ЩЖ, в 10 и более раз чаще встречается у женщин. Во-вторых, это заболевание характеризуется длительным течением и приводит к гипотиреозу спустя многие годы и десятилетия от его начала. В связи с этим гипотиреоз наиболее распространен среди женщин в возрасте старше 50–60 лет. Если в общей популяции распространенность гипотиреоза составляет около 1 %, среди женщин детородного возраста — 2 %, то среди женщин старше 60 лет этот показатель в некоторых популяциях может достигать 10–12 % и более.

Клинические проявления

Клиническая картина гипотиреоза определяется его этиологией, возрастом пациента, а также скоростью развития дефицита тиреоидных гормонов.

Основными проблемами клинической диагностики гипотиреоза являются:

- отсутствие специфичных (встречающихся только при гипотиреозе) симптомов;

- высокая распространенность сходных с гипотиреозом симптомов в общей популяции, которые связаны с другими хроническими соматическими и психическими заболеваниями. Примерно у 15 % взрослых людей с нормальной функцией ЩЖ можно выявить до нескольких симптомов, характерных для гипотиреоза;

- отсутствие прямой зависимости между степенью дефицита тиреоидных гормонов и выраженностью клинических проявлений (в одних случаях симптомы могут полностью отсутствовать при явном гипотиреозе, в других они значительно выражены уже при субклиническом гипотиреозе).



Рис. 3.18. «Маски» гипотиреоза



Рис. 3.19. Внешний вид больной гипотиреозом (а, б)

Как указывалось, клиническая картина гипотиреоза в целом характеризуется полисистемностью, но у отдельных пациентов доминируют жалобы и симптомы со стороны какой-то одной системы, в связи с чем у пациента нередко диагностируются заболевания-«маски» (рис. 3.18).

При выраженном и длительно существующем гипотиреозе у пациента формируется достаточно характерный «микседематозный» **внешний вид**, который характеризуется общей и периорбитальной отечностью. Лицо одутловато, бледно-желтушного оттенка, взгляд отчужден, мимика бедна (маскообразное лицо) (рис. 3.19).

Кроме того, отмечается поредение и потускнение волос, их усиленное выпадение. В целом пациенты апатичны, замедлены или даже заторможены. Для тяжелого гипотиреоза весьма характерно замедление речи; иногда кажется, что у больного что-то во рту (язык заплетается). Отечность слизистой гортани проявляется низким или даже хриплым тембром голоса. Пациент может спотыкаться на произнесении отдельных слов, после чего, приложив определенные усилия, произносит их более внятно. Классически при гипотиреозе описывается отечность языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов. Отечность слизистой евстахиевой трубы может проявиться некоторым снижением слуха. Частой жалобой является сухость кожи.

Среди изменений со стороны **нервной системы** следует указать на снижение памяти и интеллекта, сонливость, депрессию. У детей старше 3 лет и у взрослых изменения со стороны нервной системы не являются необратимыми и полностью купируются на фоне заместительной терапии. В противоположность этому врожденный гипотиреоз при отсутствии заместительной терапии приводит к необратимым нервно-психическим и физическим нарушениям (см. п. 3.6.2). Со стороны периферической нервной системы изменения развиваются редко, хотя у некоторых пациентов явления микседемы провоцируют развитие туннельных синдромов (синдром карпального канала).

Общее снижение уровня **основного обмена** проявляется некоторой склонностью пациентов с гипотиреозом к прибавке веса, при этом собственно гипотиреоз никогда не приводит к развитию выраженного ожирения. При крайне тяжелом гипотиреозе может развиваться гипотермия. Пациенты часто предъявляют жалобы за зябкость (все время мерзнут). В генезе этого симптома наряду со снижением основного обмена имеет значение характерная для гипотиреоза централизация кровообращения.

Наиболее частыми изменениями со стороны **сердечно-сосудистой системы** является склонность к брадикардии, легкая диастолическая артериальная гипертензия и формирование выпота в полости перикарда. У большинства пациентов с гипотиреозом развивается атерогенная дислипидемия.

Со стороны **пищеварительной системы** часто встречающимся симптомом являются запоры. Кроме того, может развиваться дискинезия желчных путей, гепатомегалия; характерно некоторое снижение аппетита. При выраженном гипотиреозе может развиваться гипохромная **анемия**. В некоторых случаях гипотиреоз в исходе АИТ сочетается с другим аутоиммунным заболеванием — В₁₂-дефицитной анемией.

Очень часто, особенно у женщин, на первый план выходят изменения со стороны **половой системы**. При гипотиреозе могут происходить различные нарушения менструального цикла: от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений. Как у мужчин, так и у женщин происходит снижение либидо. В патогенезе изменений со стороны половой системы определенное значение имеет *вторичная гиперпролактинемия* (см. п. 2.4). Выраженный гипотиреоз практически всегда сопровождается бесплодием, но менее явный дефицит тиреоидных гормонов у части женщин (около 2 % среди всех беременных) может не препятствовать наступлению беременности, которая в данном случае сопровождается высоким риском ее прерывания или рождения ребенка с нарушением развития нервной системы.

При длительно существующем гипотиреозе гиперстимуляция тиреотрофов гипофиза может закончиться формированием вторичной аденомы. После компенсации гипотиреоза на фоне заместительной терапии в результате уменьшения объема гипофиза может произойти формирование «пустого» турецкого седла (см. п. 2.9).

Наиболее тяжелым, но в настоящее время крайне редко встречающимся осложнением гипотиреоза является **гипотиреоидная (микседематозная) кома**. Гипотиреоидная кома, как правило, развивается у пожилых пациентов с длительно недиагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при низкой социальном статусе и отсутствии ухода. Провоцируют развитие гипотиреоидной комы интеркуррентные заболевания (чаще инфекционные), охлаждение, травмы, назначение препаратов, угнетающих ЦНС. Клинически гипотиреоидная кома проявляется гипотермией, гиповентиляцией с гиперкапнией, гиперволемией, гипонатриемией, брадикардией, артериальной гипотензией, ост-

рой задержкой мочи, динамической кишечной непроходимостью, гипогликемией, сердечной недостаточностью, прогрессирующим торможением ЦНС. Летальность при микседематозной коме достигает 80 %.

Диагностика

Диагностика гипотиреоза, то есть доказательство факта снижения функции ЩЖ, достаточно проста. Она подразумевает определение уровня ТТГ и Т4, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о *субклиническом гипотиреозе*, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4 — о явном или *манифестном гипотиреозе*. Значительно большую проблему представляет собой определение показаний для проведения этого исследования, поскольку неспецифичность клинической картины гипотиреоза, определяет тот факт, что даже «явные симптомы» могут не найти подтверждения при гормональном исследовании, наряду с этим, в ряде случаев гипотиреоз, даже сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ и снижением Т4, иногда протекает бессимптомно. Если говорить о *субклиническом гипотиреозе*, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподозрить. При сопоставлении этих фактов возникает закономерный вопрос о целесообразности скринингового определения функции ЩЖ с целью диагностики гипотиреоза, которое поддерживают многие рекомендации. Группы риска по развитию гипотиреоза, то есть, по сути, показания для оценки функции ЩЖ, вне зависимости от наличия или отсутствия каких-либо симптомов, представлены в табл. 3.13.

Табл. 3.13. Группы риска по развитию гипотиреоза

Семейный анамнез	1. Заболевания щитовидной железы 2. Пернициозная анемия 3. Сахарный диабет 4. Первичная надпочечниковая недостаточность
Анамнез	1. Нарушения функции щитовидной железы в прошлом 2. Зоб 3. Операции на щитовидной железе или терапия ¹³¹I 4. Сахарный диабет 5. Витилиго 6. Пернициозная анемия 7. Ряд лекарственных препаратов (карбонат лития, препараты йода, включая амиодарон и контрастные агенты)
Лабораторные данные	1. Атерогенные дислипидемии 2. Гипонатриемия 3. Анемия 4. Повышение уровней креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы 5. Гиперпролактинемия

Дифференциальная диагностика

Если проблема неспецифичности или полного отсутствия симптомов гипотиреоза решается проведением гормонального исследования (уровень ТТГ), нередко возникает вопрос о дифференциальной диагностике заболеваний, вызвавших гипотиреоз. Причина гипотиреоза очевидна при ятрогенном гипотиреозе (оперативное вмешательство, терапия ¹³¹I). При спонтанно же развившемся гипотиреозе может возникнуть вопрос о том, какой вариант аутоиммунного тиреоидита (см. п. 3.7.1) явился его причиной. Это особенно важно в связи с тем, что при хроническом варианте АИТ гипотиреоз необратим и пациент должен получать заместительную терапию пожизненно, в то время как гипотиреоз, являющийся фазой деструктивных тиреоидитов (послеродовой, безболевого, цитокининдуцированный) заканчивается восстановлением функции ЩЖ.

Проблема дифференциальной диагностикой первичного и **вторичного гипотиреоза** не возникает, поскольку вторичный гипотиреоз

практически никогда не бывает изолированным, а сочетается с вторичной недостаточностью других эндокринных желез (гипокортицизм, гипогонадизм). Кроме того, как правило, очевиден этиологический фактор (макроаденома гипофиза, операции или облучение гипоталамо-гипофизарной области). Следует заметить, что в ряде случаев вторичный гипотиреоз протекает не с пониженным (ТТГ↓, Т4↓), а с нормальным уровнем ТТГ, то есть ситуация, в которой при неоднократных исследованиях наряду со сниженным Т4 определяется нормальный уровень ТТГ, требует исключения вторичного гипотиреоза.

Лечение

Манифестный гипотиреоз (ТТГ↑, Т4↓) является абсолютным показанием для назначения заместительной терапии левотироксином (L-T4) вне зависимости от каких-либо дополнительных факторов (возраст, сопутствующая патология). Отличаться может лишь вариант начала лечения (исходная доза и скорость ее повышения). Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза (ТТГ↑, Т4 — в норме) остается спорным. Абсолютным показанием для заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является его выявление у беременной женщины, либо же планирование беременности в ближайшем будущем.

У молодых пациентов без сопутствующей патологии L-T4 может быть сразу назначен в полной заместительной дозе, которая исходно рассчитывается, исходя из веса пациента (1,6 мкг/кг массы тела). Для женщин доза L-T4 в среднем составляет 100 мкг, для мужчин — 150 мкг в день. Препарат принимается один раз в день, утром за 30 минут до завтрака. Контрольным параметром, по которому оценивают качество компенсации гипотиреоза, является уровень ТТГ. Если он исходно был значительно повышен, то его нормализация может продолжаться до 4–6 месяцев (первое контрольное исследование обычно делается через 2–3 месяца). После того, как достигнута компенсация гипотиреоза (нормальный уровень ТТГ), этот параметр оценивается с интервалом в один год.

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для **планирования беременности** (с ее наступлением доза L-T4 должна быть увеличена примерно из расчета 2,3 мкг/кг веса).

Принципы заместительной терапии **вторичного гипотиреоза** аналогичны, за исключением того, что оценка качества его компенсации происходит по уровню Т4. Лечение **гипотиреодной комы** подразумева-

ет интенсивные мероприятия, включающие назначение препаратов тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, коррекцию гемодинамических и электролитных расстройств.

Прогноз

Качество жизни пациентов с компенсированным гипотиреозом, как правило, значительно не страдает: пациент не имеет никаких ограничений, за исключением необходимости ежедневного приема L-T4.

3.6.2. Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — гетерогенная группа заболеваний, проявляющаяся врожденным дефицитом тиреоидных гормонов, развивающимся вследствие дисгенезии ЩЖ или гипоталамо-гипофизарной системы, а также вследствие врожденных дефектов синтеза тиреоидных гормонов и различных экзогенных воздействий (медикаменты, материнские блокирующие антитела и прочее). Другими словами, термином ВГ обозначается гипотиреоз любого генеза, который манифестирует и диагностируется при рождении (табл. 3.14).

Табл. 3.14. Врожденный гипотиреоз

Этиология	В большинстве случаев, дисгенезии ЩЖ. В 15 % случаев — наследование дефектов синтеза Т4 или воздействие материнских антител к ЩЖ
Патогенез	Дефицит тиреоидных гормонов в раннем постнатальном периоде приводит к необратимому недоразвитию ЦНС ребенка
Эпидемиология	Распространенность варьирует от этнического состава популяции; в среднем 1:4000 новорожденных; в 85 % случаев встречается спорадически
Основные клинические проявления	У новорожденных отсутствуют или неспецифичны (гипербилирубинемия, низкий голос, вздутый живот, пупочная грыжа, гипотония, увеличенный задний родничок, макрогlossия, увеличение ЩЖ). На 3—4 месяце жизни: сниженный аппетит, затруднение при глотании, плохая прибавка веса, метеоризм, запоры, сухость кожи, гипотермия, мышечная гипотония. После 5—6 месяцев: задержка психомоторного и физического развития, диспропорциональный рост

Диагностика	Неонатальный скрининг (ТТГ в сухом пятне цельной крови)
Дифференциальная диагностика	Транзиторная неонатальная гипертиротропиемия (йодный дефицит, недоношенность, низкий вес при рождении, прием матерью тиреостатиков во время беременности, аутоиммунные заболевания ЩЖ у матери)
Лечение	Заместительная терапия левотироксином
Прогноз	Начало заместительной терапии в первые недели предотвращает задержку психического и физического развития. По мере увеличения отсрочки с ее началом — различная степень олигофрении вплоть до кретинизма

Этиология

ВГ примерно в 85 % случаев является спорадическим и в подавляющем большинстве случаев развивается вследствие дисгенезии ЩЖ (табл. 3.15). Примерно в 15 % случаев причиной ВГ является наследование дефектов синтеза Т4 или воздействие материнских антител к ЩЖ (блокирующие антитела, циркулирующие у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ). Казуистически редко с частотой 1:25000 — 1:100000 встречается вторичный ВГ. Для отдельных форм ВГ в настоящее время известны генетические мутации, приводящие к его развитию.

Патогенез

Внутриутробное развитие плода, у которого по тем или иным причинам не функционирует или отсутствует ЩЖ, осуществляется за счет материнских тиреоидных гормонов, проникающих через плаценту. После рождения уровень материнских тиреоидных гормонов в крови у плода быстро падает. В неонатальном периоде, особенно раннем, тиреоидные гормоны критически необходимы для развития ЦНС новорожденного, особенно для продолжающихся процессов миелинизации нейронов коры головного мозга. При дефиците тиреоидных гормонов в этот период формируется необратимое недоразвитие коры головного мозга ребенка, клинически проявляющееся различной степенью умственной отсталости вплоть до **кретинизма**. При своевременном начале заместительной терапии (в идеале первая неделя жизни)

развитие ЦНС практически соответствует норме. Наряду с развитием патологии ЦНС при несвоевременно компенсированном ВГ страдает формирование скелета и других внутренних органов.

Табл. 3.15. Основные причины врожденного гипотиреоза и заболеваемость его отдельными формами

Причина врожденного гипотиреоза	Частота новых случаев
Общая распространенность	1:3000 — 1:4000
Дисгенезия щитовидной железы: — агенезия (22–42 %) — гипоплазия (24–36 %) — дистопия (35–43 %)	1:4500
Врожденные дефекты синтеза Т4: — дефект тиреоидной пероксидазы (ТПО) — дефект тиреоглобулина — дефект натрий-йодидного симпортера — синдром Пендред — дефект дейодиназ тиреоидных гормонов	1:30000
Центральный (гипоталамо-гипофизарный) ВГ	1:25000 — 1:100000
ВГ, обусловленный материнскими антителами	1:25000 — 1:100000

Эпидемиология

Распространенность ВГ составляет около 1:3000 — 1:5000 новорожденных, и он является наиболее часто предотвратимым среди заболеваний, приводящих к психической ретардации.

Клинические проявления

Клинические симптомы в большинстве случаев не помогают в ранней диагностике ВГ. Только в 5 % случаев ВГ может быть сразу заподозрен у новорожденных на основании данных клинической картины. К ранним симптомам относятся пролонгированная гипербилирубинемия (> 7 дней), низкий голос, вздутый живот, пупочная грыжа, гипотония, увеличенный задний родничок, макроглоссия и увеличение ЩЖ. Если лечение не начато, в дальнейшем, на 3–4 месяце жизни, появляются такие симптомы, как сниженный аппетит,

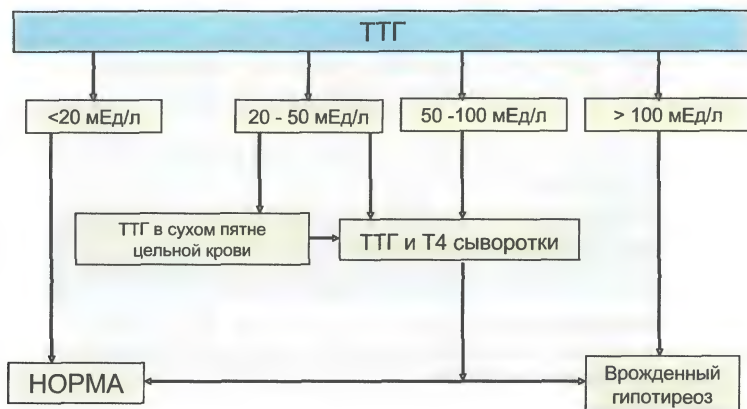


Рис. 3.21. Схема неонатального скрининга врожденного гипотиреоза

затруднение при глотании, плохая прибавка массы тела, метеоризм, запоры, сухость и бледность кожи, гипотермия, мышечная гипотония. После 5–6 месяца на первый план выступает задержка психомоторного и физического развития ребенка, а также диспропорциональный рост: широкая западающая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков (рис. 3.20).

Диагностика

В основе диагностики ВГ лежит неонатальный скрининг. Стоимость скрининга и стоимость лечения ребенка-инвалида в поздно диагностируемых случаях ВГ соотносится



Рис. 3.20. Ребенок с врожденным гипотиреозом (девочка 3 лет, 4 месяцев)

как 1:7 — 1:11. Наиболее принятый вариант скрининга подразумевает определение уровня ТТГ в высушенных пятнах крови на фильтровальной бумаге, взятой на 4–5 день жизни ребенка, когда происходит снижение уровня ТТГ, который в раннем неонатальном периоде и в норме значительно повышен (рис. 3.21).

Проведение скрининга на более ранних сроках приводит к увеличению числа ложноположительных результатов. В том случае,

если уровень ТТГ по данным неонатального скрининга превышает 100 мЕд/л, диагноз ВГ не вызывает сомнений, и ребенку показано назначение заместительной терапии L-T4. При исходном уровне ТТГ 20–50 мЕд/л проводится повторное определение его уровня в сухом пятне цельной крови; если он повторно превышает 20 мЕд/л проводится определение ТТГ и свободного T4 в сыворотке крови. Определение этиологии ВГ в неонатальном периоде не является первоочередной задачей в силу ургентной необходимости проведения заместительной терапии, которая позволит сохранить приемлемый уровень развития интеллекта.

Дифференциальная диагностика

ВГ необходимо дифференцировать от транзиторной гипертиротропиемии, под которой подразумевают преходящее повышение уровня ТТГ, выявляемое при неонатальном скрининге на ВГ. В случае если наряду с этим имеет место транзиторное снижение уровня T4, говорят о транзиторном гипотиреозе. Причинами транзиторной гипертиротропиемии могут быть: йодный дефицит, недоношенность, низкий вес при рождении, внутриутробная гипотрофия, внутриутробные инфекции, прием матерью тиреостатиков во время беременности, аутоиммунные заболевания ЩЖ у матери. Наиболее частой и изученной причиной транзиторной неонатальной гипертиротропиемии является дефицит йода (п. 3.9). По мере утяжеления йодного дефицита увеличивается доля детей, у которых при скрининге на ВГ выявляется транзиторная гипертиротропиемия. Дифференциальная диагностика осуществляется по описанному выше алгоритму (см. рис. 3.21).

Лечение

Целью заместительной терапии является скорейшая нормализация уровня T4 в крови, а в дальнейшем подбор дозы L-T4, которая обеспечит стойкое поддержание нормального уровня T4 и ТТГ. Рекомендуемая начальная доза L-T4 составляет 10–15 мкг на кг массы тела в день. В дальнейшем необходимо проведение регулярных контрольных обследований для подбора адекватной дозы L-T4.

Прогноз

В первую очередь зависит от времени начала заместительной терапии L-T4. Если это происходит на первой-второй неделе жизни — нарушения психического и физического развития практически полностью предотвращаются. Далее по мере увеличения времени от рождения ребенка до назначения заместительной терапии увеличивается риск развития и тяжесть олигофрении вплоть до тяжелых форм.

3.7. ТИРЕОИДИТЫ

Термин «тиреоидит» объединяет гетерогенную группу воспалительных заболеваний ЩЖ. Наиболее часто встречаются различные варианты аутоиммунного тиреоидита.

3.7.1. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — гетерогенная группа воспалительных заболеваний ЩЖ аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит различной выраженности деструкция фолликулов и фолликулярных клеток ЩЖ.

3.7.1.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) — хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате хронически прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз (табл. 3.16). Впервые заболевание было описано японским хирургом Н. Hashimoto в 1912 г. Он наблюдал несколько случаев увеличения ЩЖ, обусловленного лимфоидной инфильтрацией (*лимфоматозный зоб*), в связи с чем термином тиреоидит Хашимото обозначают *гипертрофический вариант АИТ*, хотя очень часто его распространяют на хронический АИТ в целом.

Этиология

Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов, заканчивающейся их разрушением. Гистологически при этом определяются лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, онкоцитарная трансформация тиреоцитов (образование клеток Гюртле-Ашкенази), разрушение фолликулов. АИТ имеет тенденцию проявляться в виде семейных форм. У пациентов с повышенной частотой обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, DR5, B8. В 50 % случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулирующие антитела к ЩЖ. Кроме того, наблюдается сочетание АИТ у одного и того же пациента или в пределах одной семьи с другими аутоиммунными заболеваниями — пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим аутоиммунным гепатитом, сахарным диабетом 1 типа, витилиго, ревматоидным артритом и др.

Табл. 3.16. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Этиология	Генетически детерминированный дефект иммунного ответа, приводящий к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов
Патогенез	Лимфоидная инфильтрация и фиброзное замещение паренхимы ЩЖ с деструкцией фолликулярного эпителия и постепенным развитием первичного гипотиреоза в части случаев
Эпидемиология	Распространенность носительства АТ-ТПО в популяции — 10 %. Хронический АИТ является наиболее частой причиной приобретенного первичного гипотиреоза
Основные клинические проявления	Как правило, отсутствуют. В относительно редких случаях — увеличение ЩЖ (зоб). В случае развития гипотиреоза — появление соответствующей симптоматики
Диагностика	Диагностические критерии: 1. Повышенный уровень АТ-ТПО 2. Гипоэхогенность ЩЖ по данным УЗИ 3. Первичный гипотиреоз
Дифференциальная диагностика	Диффузный эутиреоидный (эндемический) зоб. В ряде случаев необходимо дифференцировать стойкий гипотиреоз в исходе хронического АИТ и транзиторный, являющийся фазой деструктивных вариантов АИТ (послеродовой, безболевого, цитокининдуцированный)
Лечение	При развитии гипотиреоза — заместительная терапия L-T4
Прогноз	Вероятность развития гипотиреоза у женщины с эутиреоидным носительством АТ-ТПО — 2 % в год; вероятность развития явного гипотиреоза у пациента с субклиническим гипотиреозом — 4–5% в год

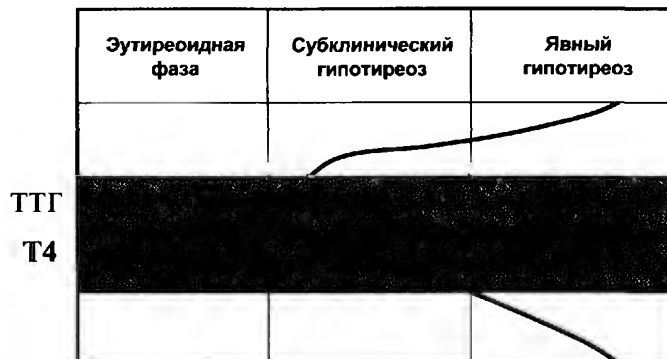


Рис. 3.22. Динамика функции щитовидной железы при хроническом АИТ

Патогенез

Патологическое значение для организма АИТ практически исчерпывается тем, что он является фактором риска развития гипотиреоза. Факт носительства антител к ЩЖ, которые являются маркерами АИТ, в популяции многократно превышает распространенность гипотиреоза, свидетельствует о том, что в большинстве случаев заболевание не приводит к развитию гипотиреоза, то есть выраженность замещения паренхимы ЩЖ лимфоидной и фиброзной тканью не превышает некий критический уровень. Остаются непонятными различие в скорости прогрессирования процесса у отдельных пациентов, а также причины увеличения ЩЖ в одних случаях (*гипертрофическая форма*) и ее значительное уменьшение в других (*атрофическая форма*).

Прогрессирование АИТ от эутиреоидной фазы к гипотиреозу представлено на рис. 3.22. *Эутиреоидная фаза*, как указывалось, может продолжаться многие годы или десятилетия, или даже на протяжении всей жизни. Далее в случае прогрессирования процесса, а именно постепенного усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия, число клеток, продуцирующих тиреоидные гормоны, уменьшается. В этих условиях, для того чтобы обеспечить организм достаточным количеством тиреоидных гормонов, повышается продукция ТТГ, который гиперстимулирует ЩЖ. За счет этой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени (иногда десятков лет) удается сохранять продукции Т4 на нормальном уровне. Это фаза *субклинического гипотиреоза* (ТТГ↑, Т4 — в норме). При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тироцитов падает ниже критического

уровня, концентрация Т4 в крови снижается и манифестирует гипотиреоз (*фаза явного гипотиреоза*).

Эпидемиология

Распространенность собственно АИТ оценить трудно, поскольку в эутиреоидной фазе он практически не имеет точных диагностических критериев. Распространенность в общей популяции носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) составляет порядка 10 % и варьирует в зависимости от ее этнического состава. Распространенность как носительства АТ-ТПО, так и гипотиреоза в исходе АИТ примерно в 10 раз выше у женщин по сравнению с мужчинами. АИТ является причиной примерно 70–80 % всех случаев первичного гипотиреоза, распространенность которого оставляет порядка 2 % в общей популяции и достигает 10–12 % среди женщин пожилого возраста.

Клинические проявления

В эутиреоидной фазе и фазе субклинического гипотиреоза отсутствуют. В отдельных, относительно редких случаях, на первый план еще в эутиреоидной фазе выступает увеличение объема ЩЖ (зоб), которое достаточно редко достигает значительных степеней. При развитии гипотиреоза у пациента начинают нарастать соответствующие симптомы (см. п. 3.6.1).

Диагностика

К критериям, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, относят:

- повышение уровня циркулирующих антител к ЩЖ (более информативно определение АТ-ТПО);
- обнаружение типичных ультразвуковых признаки АИТ (гипоэхогенность ЩЖ); (рис. 3.23)
- первичный гипотиреоз (субклинический или манифестный).

При отсутствии хотя бы одного из перечисленных критериев диагноз АИТ носит вероятностный характер, поскольку само по себе повышение уровня АТ-ТПО или гипоэхогенность ЩЖ по данным УЗИ еще не свидетельствует об АИТ и не позволяет установить этот диагноз. Таким образом, диагностика АИТ в эутиреоидной фазе (до манифестации гипотиреоза) достаточно сложна. При этом реальной практической необходимости в установлении диагноза АИТ в фазе эутиреоза, как правило, нет, поскольку лечение (заместительная терапия L-T4) показано пациенту только в гипотиреоидную фазу.

Дифференциальная диагностика

В регионах йодного дефицита может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики простого *эндемического зоба* и гипертрофической формы АИТ в фазе эутиреоза. При этом следует учесть, что умеренное повышение уровня АТ-ТПО встречается и при эндемическом зобе, кроме того, возможно развитие АИТ на фоне предсуществующего зоба (струмит). В гипотиреоидной фазе АИТ может понадобиться дифференциальная диагностика между необратимым гипотиреозом в исходе хронического АИТ и *транзиторным гипотиреозом*, который является одной из фаз деструктивных вариантов АИТ (послеродовой, молчащий, цитокининдуцированный). Вывод о стойком характере гипотиреоза делается в случае если при попытке временной отмены заместительной терапии спустя примерно год от ее начала у пациента происходит повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4.

Лечение

Специфическое лечение не разработано, и на сегодняшний день отсутствуют эффективные и безопасные методы воздействия на аутоиммунный процесс, развивающийся в ЩЖ, которые могли бы предотвратить прогрессирование АИТ до гипотиреоза. При развитии гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином (см. п. 3.6.1).

Прогноз

АИТ и носительство АТ-ТПО следует рассматривать как факторы риска развития гипотиреоза в будущем. Вероятность развития гипотиреоза у женщины с повышенным уровнем АТ-ТПО и нормальным

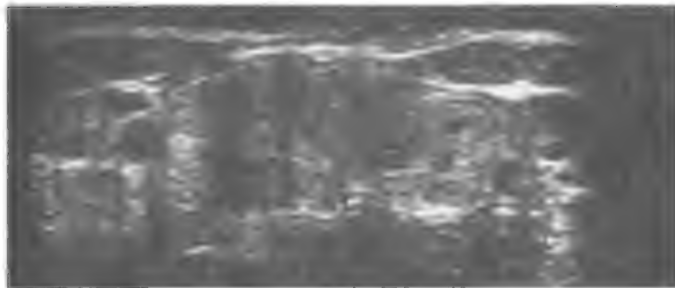


Рис. 3.23. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (эхограмма щитовидной железы). Железа увеличена за счет перешейка, паренхима смешанной эхогенности с гипоехогенными участками инфильтрации

уровнем ТТГ составляет около 2 % в год, вероятность развития явного гипотиреоза у женщины с субклиническим гипотиреозом (ТТГ↑, Т4 — в норме) и повышенным уровнем АТ-ТПО составляет 4,5 % в год.

У женщин, которые являются носительницами АТ-ТПО без нарушения ее функции, *при наступлении беременности* повышается риск развития гипотиреоза и так называемой относительной гестационной гипотироксинемии (см. п. 3.9.3). В связи с этим у таких женщин необходим контроль функции ЩЖ на ранних сроках беременности, а при необходимости и на более поздних сроках.

3.7.1.2. Послеродовой, безболевого и цитокин-индуцированный тиреоидит

Эти варианты АИТ объединяет фазность происходящих в ЩЖ железе изменений, связанных с аутоиммунной агрессией: при наиболее типичной течении фаза деструктивного тиреотоксикоза сменяется фазой транзиторного гипотиреоза, после чего в большинстве случаев происходит восстановление функции ЩЖ табл. 3.17. Наиболее изучен и чаще всего встречается послеродовой тиреоидит.

Этиология

Сходна с таковой при хроническом АИТ, поскольку все варианты деструктивного АИТ развиваются у носителей АТ-ТПО, а в ЩЖ при этом выявляется лимфоцитарная инфильтрация и формирование лимфоидных фолликулов. В качестве причины **послеродового тиреоидита** рассматривается избыточная реактивация иммунной системы после естественной гестационной иммуносупрессии (*феномен рикошета*), которая у предрасположенных лиц (носительницы АТ-ТПО) приводит к деструктивному АИТ. Провоцирующие факторы для **безболевого** («молчащего») тиреоидита неизвестны; этот вариант деструктивного АИТ, по сути, является полным аналогом послеродового, но развивается вне связи с беременностью. Причиной развития **цитокин-индуцированного тиреоидита** является назначение пациенту по поводу различных заболеваний (гепатит С, заболевания крови) препаратов интерферона, при этом четкой временной связи между развитием тиреоидита и продолжительностью терапии интерферонами не прослеживается: тиреоидит может развиваться как в начале лечения, так и спустя месяцы.



Рис. 3.24. Естественное течение деструктивного тиреотоксикоза

Патогенез

При всех деструктивных АИТ заболевание проходит несколько фаз (рис. 3.24). *Тиреотоксическая фаза*, судя по всему, является следствием антителозависимой атаки комплемента на тироциты, в результате которой происходит высвобождение готовых тиреоидных гормонов в кровеносное русло. Если деструкция ЩЖ была достаточно выраженной, наступает вторая фаза — *гипотиреоидная*, которая обычно продолжается не более года. В дальнейшем чаще всего происходит *восстановление функции ЩЖ*, хотя в ряде случаев гипотиреоз остается стойким. При всех трех вариантах деструктивного АИТ процесс может иметь монофазный характер (только тиреотоксическая или только гипотиреоидная фаза).

Эпидемиология

Послеродовой тиреоидит развивается в послеродовом периоде у 5–9 % всех женщин, при этом он строго ассоциирован с носительством АТ-ТПО. Он развивается у 50 % носительниц АТ-ТПО, при этом, как указывалось, распространенность носительства АТ-ТПО среди женщин достигает 10 %. Послеродовой тиреоидит развивается у 25 % женщин с сахарным диабетом 1 типа.

Табл. 3.17. Послеродовой, безболевого и цитокин-индуцированный тиреоидит

Этиология	Аналогична таковой при хроническом АИТ. При послеродовом тиреоидите — реактивация иммунной системы после гестационной супрессии; при цитокин-индуцированном тиреоидите — терапия препаратами интерферона
Патогенез	В результате антителозависимой атаки компонента на тироциты происходит их разрушение с развитием деструктивного тиреотоксикоза и последующей транзиторной гипотиреоидной фазой
Эпидемиология	Послеродовой тиреоидит развивается у 5 % всех женщин и у 50 % носительниц АТ-ТПО. Цитокин-индуцированный тиреоидит развивается у 20 % носителей АТ-ТПО, получавших терапию интерфероном
Основные клинические проявления	Неспецифические жалобы, встречающиеся при тиреотоксикозе и гипотиреозе, реже — развернутая клиническая картина нарушений функции ЩЖ. При послеродовом тиреоидите — деструктивный тиреоидит примерно через 14 недель после родов, транзиторный гипотиреоз — через 19 недель после родов
Диагностика	Анамнез недавних родов (аборта), терапии препаратами интерферонов. Нарушение функции ЩЖ. В тиреотоксическую фазу снижение захвата ^{99m}Tc по данным скинтиграфии ЩЖ
Дифференциальная диагностика	В тиреотоксическую фазу — болезнь Грейвса; в гипотиреоидную — стойкий гипотиреоз в исходе хронического АИТ
Лечение	В тиреотоксическую фазу — β -дреноблокаторы, в гипотиреоидную — заместительная терапия L-T4 с попыткой отмены через год после ее начала
Прогноз	Вероятность повторного развития послеродового тиреоидита — 70 %; у 30 % перенесших послеродовой тиреоидит развивается хронический АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз

Распространенность *безболевого* (молчащего) тиреоидита неизвестна. Как и послеродовой тиреоидит, он ассоциирован с носительством АТ-ТПО и в силу доброкачественности течения чаще всего остается недиагностированным. *Цитокин-индуцированный тиреоидит*, как и два обсуждавшихся выше, чаще развивается у женщин (в 4 раза) и ассоциирован с носительством АТ-ТПО. Риск его развития у носителей АТ-ТПО, получающих препараты интерферонов, составляет около 20 %. Зависимость между временем начала, продолжительностью и схемой терапии интерферонами отсутствует. При развитии цитокин-индуцированного тиреоидита отмена или изменение схемы терапии интерферонами на естественном течении заболевания, видимо, не отражается.

Клинические проявления

При всех трех деструктивных АИТ симптоматика нарушения функции ЩЖ выражены весьма умеренно, либо вообще отсутствуют. ЩЖ не увеличена если тиреоидит не развился на фоне предсуществующего зоба, безболезненна при пальпации. Эндокринная офтальмопатия никогда не развивается. *Послеродовой тиреоидит*, как правило, манифестирует легким тиреотоксикозом примерно на 14 неделе после родов. В большинстве случаев неспецифичные симптомы в виде утомляемости, общей слабости, некоторого снижения веса связываются с недавними родами. В отдельных случаях тиреотоксикоз выражен значительно и ситуация требует дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса. Гипотиреодная фаза развивается примерно на 19 неделе после родов, при этом о тяжелом гипотиреозе речи, как правило, не идет. В ряде случаев с гипотиреодной фазой послеродового тиреоидита ассоциирована с послеродовой депрессией.

Безболевым (молчащим) тиреоидит диагностируется при легком, часто субклиническом тиреотоксикозе, который, в свою очередь, выявляется при нецеленаправленном гормональном исследовании. Диагноз гипотиреодной фазы безболевого тиреоидита может устанавливаться ретроспективно, при динамическом наблюдении пациентов с субклиническим гипотиреозом, который заканчивается нормализацией функции ЩЖ.

Цитокин-индуцированный тиреоидит также, как правило, не сопровождается тяжелым тиреотоксикозом или гипотиреозом и чаще всего диагностируется при плановом гормональном исследовании, которое входит в алгоритм наблюдения пациентов, получающих препараты интерферонов.

Диагностика

В основе диагностики лежат анамнестические указания на недавние роды (аборт) или получение пациентом терапии препаратами интерферона. В указанных ситуациях нарушение функции ЩЖ в подавляющем большинстве связано соответственно с послеродовым и цитокин-индуцированным тиреоидитом. Безболевого тиреоидит следует подозревать у пациентов с легким, часто субклиническим тиреотоксикозом, у которых отсутствуют клинические проявления и эндокринная офтальмопатия. Для тиреотоксической фазы всех трех тиреоидитов характерно снижение накопления радиофармпрепарата по данным скинтиграфии ЩЖ. При УЗИ выявляются неспецифическая для всех аутоиммунных заболеваний сниженная эхогенность паренхимы.

Дифференциальная диагностика

Тиреотоксическую фазу всех трех тиреоидитов необходимо дифференцировать от болезни Грейвса. Следует заметить, что последняя достаточно часто манифестирует (рецидивирует) именно в послеродовом периоде и может быть индуцирована назначением препаратов интерферона. Важнейшим дифференциально-диагностическим методом, который позволяет отличить болезнь Грейвса от тиреотоксической фазы деструктивных АИТ, является скинтиграфия ЩЖ, которая при болезни Грейвса позволяет выявить диффузное усиление захвата ^{99m}Tc , а при деструктивных тиреоидитах — снижение или отсутствие его захвата (рис. 3.25).

Определенные сложности могут возникнуть при дифференциальной диагностике болезни Грейвса и послеродового тиреоидита у кормящих женщин, которым противопоказано проведение скинтиграфии ЩЖ. В этой ситуации помогает динамическое наблюдение: в случае послеродового тиреоидита происходит постепенное снижение уровня тиреоидных гормонов в крови.

Гипотиреоидную фазу деструктивных тиреоидитов необходимо дифференцировать от стойкого гипотиреоза в исходе хронического АИТ. В этом плане помогает анамнез (недавние роды, терапия интерфероном) и динамическое наблюдение с попыткой отмены назначенной заместительной терапии.

Лечение

В тиреотоксическую фазу назначение тиростатиков (тиамазол) не показано, поскольку гиперфункции ЩЖ при деструктивном тирео-

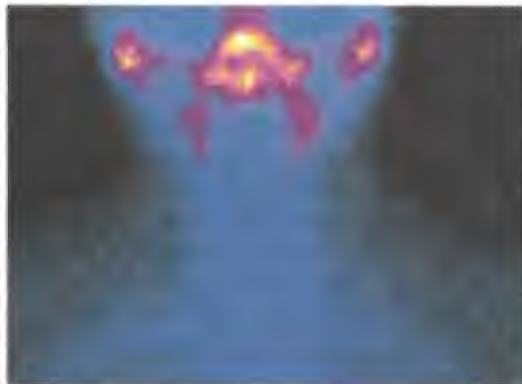


Рис. 3.25. Сцинтиграфия щитовидной железы при послеродовом тиреоидите: резкое снижение захвата ^{99m}Tc в сочетании с усиленным захватом слюнными железами

токсикозе отсутствуют. При выраженной сердечно-сосудистой симптоматике назначают β -адреноблокаторы. При гипотиреоидной фазе назначают заместительную терапию левотироксином. Спустя примерно год делают попытку его отмены: в случае, если гипотиреоз был транзиторным, у пациента сохранится эутиреоз, при стойком гипотиреозе произойдет повышение уровня ТТГ и снижение Т4.

Прогноз

У женщин с послеродовым тиреоидитом вероятность его повторения после следующей беременности составляет 70 %. Примерно у 25–30 % женщин, перенесших послеродовый тиреоидит, в дальнейшем развивается хронический вариант АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз.

3.7.2. Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит (тиреоидит Де Кервена, гранулематозный тиреоидит) — воспалительное заболевание ЩЖ, предположительно вирусной этиологии, при котором деструктивный тиреотоксикоз сочетается с болевым синдромом в области шеи и симптоматикой острого инфекционного заболевания (табл. 3.18).

Этиология

Предположительно вирусная, поскольку во время заболевания у части пациентов обнаруживается повышение уровня антител к вирусам

гриппа, эпидемического паротита, аденовирусам. Кроме того, подострый тиреоидит часто развивается после инфекций верхних дыхательных путей, гриппа, эпидемического паротита, кори. Доказана генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Среди пациентов с подострым тиреоидитом в 30 раз чаще встречаются носители антигена HLA-Bw35.

Табл. 3.18. Подострый тиреоидит

Этиология	Предположительно вирусная
Патогенез	Разрушение фолликулярного эпителия с развитием деструктивного тиреотоксикоза в сочетании с воспалительными изменениями ЩЖ
Эпидемиология	Распространенность неизвестна. Как правило, развивается в возрасте 30–60 лет, чаще у женщин. У детей — казуистика
Основные клинические проявления	Боль в области шеи, иррадирующая в затылок, уши, нижнюю челюсть, усиливающаяся при поворотах головы и пальпации ЩЖ. Симптомы тиреотоксикоза, субфебрилитет
Диагностика	Повышение СОЭ (часто значительное); отсутствие лейкоцитоза, тиреотоксикоз (чаще легкий), «облаковидные» зоны гипоехогенности при УЗИ, снижение или отсутствие накопления ^{99m}Tc по данным сцинтиграфии, положительный тест Крайля (выраженный и быстрый эффект от терапии преднизолоном)
Дифференциальная диагностика	Болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, острый гнойный тиреоидит, инфильтративные заболевания ЩЖ
Лечение	При легких формах — аспирин (300–600 мг каждые 6 часов), при выраженном болевом синдроме и интоксикации — преднизолон 30 мг/сут 1–3 месяца
Прогноз	Как правило, полное выздоровление; заболевание склонно к самопроизвольной ремиссии и при отсутствии какого-либо лечения

Патогенез

Если придерживаться вирусной теории патогенеза подострого тиреоидита, наиболее вероятно, что внедрение вируса в тиреоцит вызывает разрушение последнего с попаданием фолликулярного содержимого в кровеносное русло (деструктивный тиреотоксикоз). Тканевая реакция на внедрение вируса гистологически проявляется фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками. По окончании вирусной инфекции происходит восстановление функции ЩЖ, в ряде случаев после короткой гипотиреоидной фазы.

Эпидемиология

Заболевают в основном люди в возрасте от 30 до 60 лет, при этом женщины в 5 и более раз чаще, чем мужчины; у детей заболевание встречается казуистически редко. В структуре заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, подострый тиреоидит встречается в 10–20 раз реже болезни Грейвса. Можно предположить несколько большую заболеваемость, учитывая тот факт, что подострый тиреоидит может иметь очень легкое течение, маскирующееся под другую патологию (ангина, ОРВИ) с последующей самопроизвольной ремиссией.

Клинические проявления

Клиническая картина представлена *тремя группами симптомов*: болевой синдром в области шеи, тиреотоксикоз (легкий или умеренный) и симптоматика острого инфекционного заболевания (интоксикация, потливость, субфебрилитет). Типичным для подострого тиреоидита является довольно внезапное появление *диффузных болей в области шеи*. Шейные движения, глотание и различные раздражения области ЩЖ весьма неприятны и болезненны. Боль часто иррадирует в затылок, уши и нижнюю челюсть. При пальпации ЩЖ болезненная, плотная, умеренно увеличена; болезненность может быть локальной или диффузной в зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс. Характерны переменная интенсивность и переходящая (блуждающая) боль из области одной доли в другую, а также выраженные общие явления: тахикардия, астенизация, потеря массы тела.

Повышение температуры (субфебрилитет или легкая лихорадка) встречается примерно у 40 % пациентов. Нередко боль в области шеи является единственным клиническим проявлением подострого тиреоидита, при этом тиреотоксикоз у пациента может вообще отсутствовать.

Диагностика

Увеличение СОЭ — одно из наиболее типичных проявлений подострого тиреоидита, при этом она может быть увеличена значительно (более 50–70 мм/час). Лейкоцитоз, свойственный бактериальным инфекциям отсутствует, может определяться умеренный лимфоцитоз. Как и при других заболеваниях, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом, уровень тиреоидных гормонов повышен умеренно; часто встречается субклинический тиреотоксикоз, нередко — эутиреоидное течение заболевания.

По данным УЗИ, для подострого тиреоидита характерны нечетко ограниченные гипозоногенные ареалы, реже диффузная гипозоногенность. При скинтиграфии выявляется снижение захвата ^{99m}Tc .

Важное диагностическое значение имеют результаты лечения преднизолоном (диагностика *ex juvantibus*), начальный этап которого известен как *тест Крайля*. Последний считается положительным, если в первые 12–48 часов после назначения препарата в дозе около 30 мг/сут у пациента происходит значительное уменьшение или исчезновение болей в области шеи, улучшение общего самочувствия и появление заметной тенденции к снижению СОЭ.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями, при которых тиреотоксикоз обусловлен гиперфункцией ЩЖ (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб); подострый тиреоидит отличает снижение накопления ^{99m}Tc по данным скинтиграфии, отсутствие эндокринной офтальмопатии. При очень редко встречающемся остром гнойном тиреоидите наряду с болезненностью в области шеи выявляется лейкоцитоз, отсутствует тиреотоксикоз, при УЗИ выявляется жидкостная полость (абсцесс), при пункционной биопсии которой получается гнойное содержимое. Тест Крайля оказывается положительным практически только при подостром тиреоидите.

Лечение

В случае легкого подострого тиреоидита, при котором определяется лишь некоторая болезненность в области шеи и отсутствует интоксикация, лечение вообще может не потребоваться, и заболевание заканчивается самопроизвольно. При легком болевом синдроме могут назначаться нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин — 300–600 мг каждые 6 часов). При выраженном болевом синдроме (большинство пациентов) назначается преднизолон в суточной дозе порядка 30 мг с ее постепенным уменьшением и отменой

на протяжении 2–3 месяцев в зависимости от тяжести заболевания. В ряде случаев после окончания лечения, а иногда, спустя несколько месяцев, происходит рецидив заболевания (иногда не один), лечение которого аналогично. При достаточно редко встречающемся при подостром тиреоидите транзиторном гипотиреозе показана временная заместительная терапия левотироксином.

Прогноз

В целом заболевание склонно к самопроизвольному разрешению, то есть в случае, когда лечение по каким-то причинам не назначается, подострый тиреоидит все равно постепенно разрешается, заканчиваясь полным выздоровлением. В подавляющем большинстве случаев, подострый тиреоидит не рецидивирует и заканчивается полным выздоровлением.

3.7.3. Редкие тиреоидиты

К редким тиреоидитам относят острый гнойный тиреоидит, фиброзирующий тиреоидит Риделя, а также специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, грибковый, актиномикозный и прочие). Большинство из них встречаются казуистически редко (табл. 3.19).

Табл. 3.19. Редкие тиреоидиты

Тиреоидит	Особенности клинической картины, диагностики и лечения
Острый гнойный	Причиной является гематогенное или лимфогенное инфицирование из других очагов инфекции (челюстно-лицевая область, легкие) или инфицирование послеоперационной раны. Возбудителями чаще других бывают золотистый стафилококк и кишечная палочка. <i>Клиническая картина:</i> симптомы острой бактериальной инфекции (лихорадка, СОЭ↑, лейкоциты↑) в сочетании с локальными проявлениями (боль в области ЩЖ, формирование абсцесса). Тяжелым осложнением может стать гнойный медиастенит. Лечение: антибиотикотерапия, дренирование при абсцедировании

Фиброзирующий Риделя	Причина неизвестна, ранее его рассматривали как вариант АИТ или фиброзирующей болезни (синдром Ормонда), поскольку описаны его сочетания с медиастинальным и ретроперитонеальным фиброзом. Морфологически отмечаются распространенный фиброз ЩЖ с проникновением грубоволокнистой соединительной ткани через капсулу в мышцы шеи. При пальпации — ЩЖ деревянистой плотности, могут быть симптомы сдавления окружающих органов. Лечение: при компрессионном синдроме хирургическое (часто предпринимается в связи с подозрением на рак ЩЖ); после него возможна ремиссия
Специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, грибковый, актиномикозный и проч.)	Диагноз ставится на основании характерных признаков основного заболевания и данных пункционной биопсии. Как правило, лечение основного заболевания ведет к ликвидации специфического тиреоидита. При наличии гумм, туберкулом и актиномикотических свищей может встать вопрос об иссечении пораженной доли ЩЖ

3.8. УЗЛОВОЙ И МНОГОУЗЛОВОЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Узловой зоб — собирательное *клиническое* понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и инструментальных методов диагностики (прежде всего УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (*морфологические*) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли ЩЖ (см. п. 3.11).

Кроме того, формирование так называемых *псевдоузлов* (воспалительный инфильтрат и другие узлоподобные изменения) может происходить при хроническом АИТ, а также при подостром тиреоидите и ряде других заболеваний ЩЖ. При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие *кистозных изменений*; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ, например один узел — аденома, другой — коллоидный зоб. Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, при этом наиболее часто (около 90 %) узловые образования ЩЖ представляют собой узловой коллоидный пролиферирующий зоб, который не является опухолью ЩЖ (табл. 3.20).

Этиология

Этиология большинства *опухолей ЩЖ* неизвестна. Часть *токсических аденом* обусловлено мутациями гена рецептора ТТГ и α -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы (см. п. 3.9.2.2). Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаруживаются при раке ЩЖ, в первую очередь при медуллярном (см. п. 3.11). Причина развития *узлового коллоидного пролиферирующего зоба* неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом, которая у лиц пожилого возраста и по данным аутопсий достигает 40–60 %, узловой коллоидный зоб часто рассматривается как возрастная трансформация ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба йодный дефицит, тем не менее его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. Наиболее вероятно, коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку вероятность развития новых узловых образований у пациентов с исходно обнаруженным солитарным узлом, достигает 50–80 %. В регионах йодного дефицита при узловом (чаще многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза (см. п. 3.9.2.2).

Табл. 3.20. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб

Этиология	Этиология опухолей ЩЖ неизвестна; предрасполагающим фактором к развитию коллоидного пролиферирующего зоба является дефицит йода
Патогенез	При опухолях — активная пролиферация пула опухолевых клеток, формирующих узел ЩЖ; при узловом коллоидном зобе — пролиферация тироцитов, в сочетании со скоплением избыточного количества коллоида
Эпидемиология	При пальпации выявляется более чем у 5 % в общей популяции; при УЗИ в отдельных группах населения распространенность узлового зоба достигает 50 %. С возрастом распространенность увеличивается; у женщин в 5 и более раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1 % в популяции в год. В структуре узлового зоба: коллоидный пролиферирующий зоб — 85–90 %, аденомы ЩЖ — 5–8 %; злокачественные опухоли — 1–5 %
Основные клинические проявления	В подавляющем большинстве случаев отсутствуют. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект, компрессионный синдром. В регионах йодного дефицита при узловом (многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза
Диагностика	Пальпируемые и/или выявляемые при УЗИ образования более 1 см в диаметре являются показанием для тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Сцинтиграфия ЩЖ позволяет выявить функционально автономные образования («горячие» узлы)
Дифференциальная диагностика	Заболевания, проявляющиеся узловым зобом. ТАБ с цитологическим исследованием не позволяет дифференцировать фолликулярную аденому и высокодифференцированный рак ЩЖ

Окончание табл. 3.20

Лечение	При опухолях — оперативное (при высококодифференцированном раке — в сочетании с терапией ^{131}I). При коллоидном пролиферирующем зобе — динамическое наблюдение (ТТГ, УЗИ); показания к операции ограничиваются случаями зоба значительного размера с косметическим дефектом или компрессионным синдромом, при этом альтернативным методом лечения является терапия ^{131}I
Прогноз	Чаще всего узловой коллоидный зоб не имеет патологического значения; риск развития компрессионного синдрома достаточно низок; в регионах йодного дефицита прогноз может определяться развитием тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется их морфологией

Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. **Фолликулярная аденома** является доброкачественной опухолью из фолликулярного эпителия, чаще происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитомы). Патологическое значение фолликулярной аденомы при достижении больших размеров ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, но тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дифференциальной диагностики с высококодифференцированным раком ЩЖ.

Наиболее часто встречающийся **узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб** не является опухолевым заболеванием. При цитологическом исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба (см. п. 3.9.2.1); по данным гистологического исследования его отличает наличие капсулы. Основными звеньями его патогенеза являются избыточное накоп-

ление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тироцитов. Последняя носит полифокальный характер, вследствие чего зобные изменения могут быть выявлены за пределами узла, что определяет высокую вероятность появления в ЩЖ пациентов с солитарными образованиями новых узлов. Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

относительно небольшим риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;

в регионах йодного дефицита риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза (см. п. 3.9.2.2).

Эпидемиология

При пальпации выявляется не менее чем у 5 % в общей популяции; по данным УЗИ в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50 % и более. С возрастом распространенность увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5–10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1 % популяции в год. В структуре узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится 85–90 %, на аденомы — 5–8 %; на злокачественные опухоли — 1–5 %.

Клинические проявления

В подавляющем большинстве случаев отсутствуют. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. В регионах йодного дефицита при узловом (многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

Диагностика

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ ЩЖ, которое позволит точно оценить размер самого узла и объем ЩЖ. Существует ряд характерных ультразвукографических признаков различных заболеваний, протекающих с узловым зобом, но их диагностическая чувствительность и специфичность невысока. В связи с этим при выявлении пальпируемого узлового образования и превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре показано проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по

данным УЗИ. Проведение ТАБ под контролем УЗИ существенно увеличивает информативность исследования, особенно в случае узловых образований с кистозным компонентом, при которых ультразвуковой контроль позволяет локально пропунктировать пристеночный солидный компонент кистозного узла. По цитологическому исследованию пунктата узлового образования ЩЖ могут быть даны заключения, представленные в табл. 3.21.

Табл. 3.21. Заключение по цитологическому исследованию пунктата узловых образований ЩЖ

Неопухолевые заболевания	1. Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб 2. Аутоиммунный тиреоидит 3. Подострый (гранулематозный) тиреоидит
Злокачественные опухоли	1. Папиллярная карцинома 2. Медуллярная карцинома 3. Анапластическая карцинома 4. Лимфома 5. Метастазы экстратиреоидной опухоли в ЩЖ
Подозрительные на злокачественные (предположительные или промежуточные)	1. Фолликулярная неоплазия 2. Неоплазия из клеток Гюртле-Ашкенази

Цитологическое исследование не позволяет дифференцировать фолликулярную аденому (аденому из клеток Гюртле-Ашкенази) от высокодифференцированного фолликулярного рака (рака из клеток Гюртле-Ашкенази). Это может быть выполнено только при гистологическом исследовании удаленной ЩЖ, при этом фолликулярный рак отличает инвазия опухоли в капсулу и сосуды.

Для оценки функции ЩЖ показано определение уровня ТТГ. Сцинтиграфия ЩЖ позволяет охарактеризовать функциональную активность узлового образования («горячий», «холодный») и является основным методом диагностики функциональной автономии ЩЖ (см. п. 3.9.2.2). При крупном, особенно загрудинно расположенном зобе с целью диагностики смещения и риска компрессии трахеи проводится рентгенография грудной клетки с контрастированным барием пищеводом (рис. 3.26).

Более детальная топическая диагностика загрудинного зоба с оценкой его размеров и взаимоотношения с окружающими органами возможна при МРТ.

Дифференциальная диагностика

Проводится между заболеваниями, проявляющимися узловым зобом. В ее основе лежит ТАБ, а также результаты УЗИ, сцинтиграфии и гормонального исследования.

Лечение

Подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции ЩЖ имеет небольшой размер, не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему. Их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.), в большинстве случаев не показано. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (раз в 1–2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ. Показания к хирургическому лечению при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе ограничиваются случаями значительного увеличения размера ЩЖ с косметическим дефектом или компрессионным синдромом, при этом альтернативным методом лечения в таких случаях является терапия ^{131}I . При узловом коллоидном пролиферирующем зобе с кистозным компонентом ТАБ может рассматриваться как лечебная манипуляция, поскольку она позволяет эвакуировать содержимое кисты.

Лечение опухолей ЩЖ — оперативное, а при высокодифференцированном раке ЩЖ после тиреоидэктомии проводится терапия ^{131}I (см. п. 3.11). В случае если по данным ТАБ пациенту устанавливается



Рис. 3.26. Рентгенография грудной клетки с контрастированным бариером пищеводом. Определяется выраженная девиация и компрессия пищевода большим загрудинным расположенным зобом

диагноз фолликулярной неоплазии, которая представлена солитарным узловым образованием проводится гемитиреоидэктомия с удалением перешейка. В том случае, если образование оказывается аденомой, лечение на этом заканчивается, а если фолликулярным раком ЩЖ — при повторном вмешательстве удаляется противоположная доля ЩЖ, после чего рассматривается вопрос о терапии ¹³¹I.

Прогноз

Чаще всего узловым коллоидный эутиреоидный зоб, не являющийся опухолевым заболеванием, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома весьма низок. В регионах йодного дефицита прогноз может определяться развитием тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется их морфологией.

3.9. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

К йододефицитным заболеваниям (ЙДЗ) относятся все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода (табл. 3.22). Этот термин подчеркивает тот факт, что заболевания ЩЖ являются далеко не единственным и не самым тяжелым последствием дефицита йода. Минимальная физиологическая потребность в йоде варьирует в зависимости от возраста и физиологического состояния организма (табл. 3.23).

3.9.1. Эпидемиология йододефицитных заболеваний

Дефицит йода является естественным экологическим феноменом, поскольку плодородная почва, а также растительная и животная пища содержат очень мало этого микроэлемента. В связи с этим ЙДЗ являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира. Согласно данным ВОЗ, около 1570 млн. человек (30 % населения земного шара) имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 500 млн. людей проживает в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба.

Табл. 3.22. Спектр йододефицитной патологии

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: — умственная отсталость — глухонемота — косоглазие Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): — умственная отсталость — низкорослость — гипотиреоз Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Табл. 3.23. Нормы потребления йода (ВОЗ, 2005)

Группы людей	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста (от 0 до 59 месяцев)	90
Дети школьного возраста (от 6 до 12 лет)	120
Взрослые (старше 12 лет)	150
Беременные и в период грудного вскармливания	250

Основным показателем напряженности йодного дефицита в популяции является уровень экскреции йода с мочой в репрезентативной группе населения, проживающего в том или ином регионе. Репрезентативной группой принято считать детей младшего школьного возраста (7–12 лет), при этом само обследование обычно про-

водится непосредственно в школах, что предопределяет случайность отбора и репрезентативность выборки. После определения уровня экскреции йода в индивидуальных порциях мочи рассчитывается интегральный показатель — медиана йодурии (табл. 3.24). Косвенным и менее надежным показателем выраженности йодного дефицита является распространенность увеличения ЩЖ (зоба) в этой же группе детей.

Табл. 3.24. Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита в зависимости от уровня йода в моче

Выраженность йодного дефицита	Медиана концентрации йода в моче в репрезентативной группе (мкг/л)
Йодный дефицит отсутствует	более 100
Легкий йодный дефицит	50–99
Умеренный йодный дефицит	20–29
Тяжелый йодный дефицит	менее 20

В соответствии с этими критериями по данным за 2006 года йодный дефицит преимущественно легкой, реже умеренной тяжести определялся на всей территории Российской Федерации, Украины, а также многих стран Западной и Восточной Европы (Франция, Испания, Бельгия, Италия). Спектр ЙДЗ существенно отличается в регионах с разной выраженностью йодного дефицита и варьирует от тяжелых степеней нарушения психического развития до некоторого увеличения распространенности эутиреоидного зоба (табл. 3.25).

Табл. 3.25. Преимущественный спектр ЙДЗ при различной выраженности йодного дефицита

Йодный дефицит	Медиана йодурии	Спектр заболеваний
Тяжелый	< 25 мкг/л	Пороки развития нервной системы Репродуктивные расстройства Высокая детская смертность Зоб Гипотиреоз
Умеренный	25–60 мкг/л	Тиреотоксикоз в средней и старшей возрастных группах
Легкий	60–120 мкг/л	Тиреотоксикоз в старшей возрастной группе

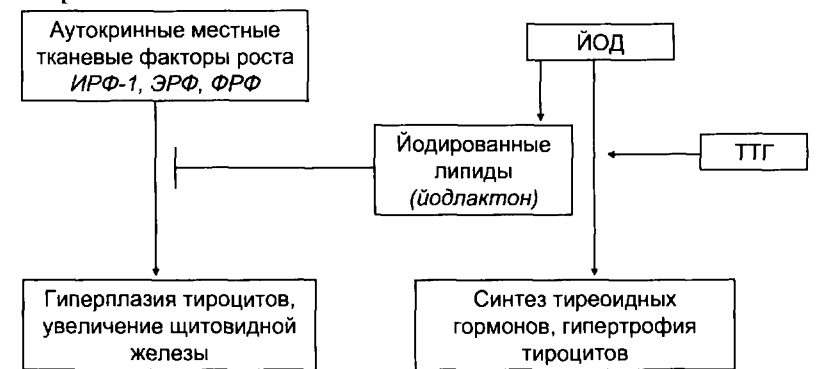
Благодаря массовой йодной профилактике йодный дефицит ликвидирован в Польше, Великобритании, ФРГ, странах Скандинавии, Великобритании, Китае, Туркмении, Армении, странах Южной Америки. Поскольку основным методом йодной профилактики является йодирование пищевой поваренной соли, основным критерием ликвидации йодного дефицита в том или ином регионе является число домашних хозяйств, потребляющих йодированную соль. О ликвидации йодного дефицита можно говорить в ситуации, когда их доля превышает 90 %.

3.9.2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы

3.9.2.1. Диффузный эутиреоидный зоб

Этиология

Наиболее частой причиной увеличения ЩЖ (зоба) является йодный дефицит. Зоб, выявляемый в регионах йодного дефицита, обозначается термином *эндемический*, а в регионах с нормальным потреблением йода — *спорадический*. Достаточно редко эндемический зоб связан не с дефицитом йода, а с действием других зобогенных факторов (флавоноиды, тиоцианаты). Этиология спорадического зоба малоизучена и, судя по всему, гетерогенна. В части случаев он связан с врожденными дефектами ферментных систем, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов.



→ - стимуляция

—| - подавление

Рис. 3.27. Патогенез йододефицитного зоба

Патогенез

Наиболее изучен патогенез йододефицитного зоба (рис. 3.27). При снижении содержания йода в клетках ЩЖ, в них снижается содержание йодированных липидов, таких как йодлактоны (табл. 3.26).

Эти соединения оказывают блокирующее влияние на продукцию местных тканевых факторов роста (эпидермальный и инсулиноподобный ростовой фактор 1, фактор роста фибробластов). В результате при йодном дефиците происходит интенсификация продукции этих веществ тироцитами, следствием которой является их гиперплазия. Дополнительное влияние на увеличение ЩЖ указывает стимуляция ТТГ, которая несколько возрастает при тенденции к снижению уровня тиреоидных гормонов крови.

Диффузный эутиреоидный зоб небольшого размера далеко не всегда с уверенностью можно трактовать как явную патологию, или, по крайней мере, как ситуацию, требующей агрессивной лечебной тактики. Это связано с тем, что нормативы объема ЩЖ, особенно у детей, являются предметом дискуссий.

Эпидемиология

Распространенность зависит от выраженности йодного дефицита. Так, если в регионах легкого йодного дефицита распространенность эутиреоидного зоба составляет порядка 10 % населения, то при тяжелом йодном дефиците она может достигать 100 %. В отдельных регионах дополнительное, но, как правило, не определяющее значение могут иметь некоторые зобогены (тапиока и маниока, содержащие тиоцианаты, которые употребляют в пищу в ряде африканских стран).

Клинические проявления

Как правило, отсутствуют за исключением относительно редких случаев значительного увеличения ЩЖ с компрессионным синдромом. Иногда пациенты предъявляют жалобы на неприятное ощущение в области шеи, хотя, с другой стороны, такого рода жалобы достаточно редко связаны непосредственно с патологией ЩЖ. Видимый зоб может стать косметической проблемой, в связи с которой пациенту обращаются к эндокринологу.

Диагностика

Пациентам, у которых при пальпации ЩЖ обнаружен зоб, показано УЗИ ЩЖ для оценки ее объема, а также определение уровня ТТГ для исключения нарушения ее функции. В норме объем ЩЖ у женщин не превышает 18 мл, а у мужчин — 25 мл. При диффузном эутиреоидном

зобе железа увеличена за счет обеих долей, при этом у пациента определяется нормальный уровень ТТГ.

Табл. 3.26. Диффузный эутиреоидный зоб

Этиология	Наиболее частая причина — йодный дефицит, редко другие зобогенные факторы окружающей среды (флавоноиды, тиоцианаты)
Патогенез	Гиперплазия тироцитов вследствие интенсификации синтеза тканевых факторов роста, происходящая в результате снижения ингибирующего влияния интратиреоидных соединений йода
Эпидемиология	Распространенность зависит от выраженности йодного дефицита: от 5–10 % населения при легком йодном дефиците, до 100 % при тяжелом
Основные клинические проявления	Отсутствуют, за исключением относительно редких случаев значительного увеличения ЩЖ с компрессионным синдромом
Диагностика	Пальпация ЩЖ, УЗИ ЩЖ, определение уровня ТТГ
Дифференциальная диагностика	Аутоиммунный тиреоидит (повышение уровня АТ-ТПО, гипозохогенность ЩЖ по данным УЗИ, гипотиреоз); болезнь Грейвса (тиреотоксикоз, ЭОП); влияние зобогенных факторов (прием тиреостатиков, препаратов лития)
Лечение	Препараты йода (100–200 мкг йодида калия), супрессивная терапия препаратами левотироксина, комбинированная терапия йодидом калия и левотироксином
Прогноз	Благоприятный; возможно формирование многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ (п. 3.9.2.2)

Дифференциальная диагностика

Хронический АИТ нередко протекает с увеличением объема ЩЖ (зоб Хашимото), при этом УЗИ позволяет выявить характерное изменение ее эхогенности, в сыворотке определяются АТ-ТПО, а при гормональном исследовании — гипофункция ЩЖ. Последняя не является

обязательным признаком, но очень ценна для диагностики. Многие заболевания, протекающие с увеличением объема ЩЖ, сопровождаются нарушением ее функции (болезнь Грейвса). В ряде случаев увеличение ЩЖ обусловлено приемом зобогенных препаратов (препараты лития, амиодарон, тиреостатики).

Лечение

Небольшое увеличение ЩЖ без нарушения ее функции, особенно у лиц пожилого возраста, не всегда требует терапии. Более активное лечение показано молодым пациентам. В регионах эндемичным по дефициту йода на первом этапе пациенту принято назначать препараты йода в физиологических дозах (100–200 мкг в день), на фоне приема которых осуществляется динамическая оценка объема ЩЖ. Обычно в пределах полугода объем ЩЖ существенно уменьшается или нормализуется. Если этого не происходит, обсуждается назначение пациенту супрессивной терапии препаратами левотироксина (L-T₄), возможно в комбинации с препаратами йодида калия. Ее целью является поддержание несколько пониженного или низконормального уровня ТТГ, в связи с чем препарат назначается в дозе 75–150 мкг в сутки (рис. 3.28).

На фоне такой терапии уменьшение объема ЩЖ происходит у большинства пациентов. После этого обсуждается перевод пациента на монотерапию препаратами йодида калия, поскольку целесообразность длительной супрессивной терапии L-T₄ сомнительна.

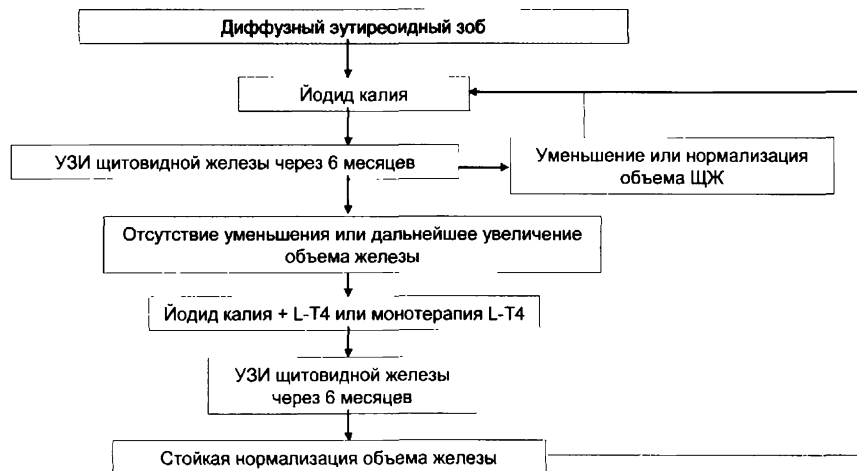


Рис. 3.28. Лечение диффузного эутиреоидного зоба

Прогноз

Благоприятный, в большинстве случаев указанные лечебные мероприятия позволяют нормализовать объем ЩЖ. В регионах легкого йодного дефицита диффузный эутиреоидный зоб даже при отсутствии лечения весьма редко достигает значительных степеней и приводит к компрессионному синдрому; у части пациентов формируются узловые образования, а в дальнейшем может развиваться функциональная автономия ЩЖ (гл. 3.9.2.2).

3.9.2.2. Функциональная автономия щитовидной железы

Функциональная автономия (ФА) ЩЖ — это независимое от регулирующих влияний гипофиза продукция тиреоидных гормонов при отсутствии внешних стимуляторов.

Этиология

Причиной развития ФА является хроническая гиперстимуляция ЩЖ, происходящая в условиях йодного дефицита легкой и умеренной тяжести. Основной этиологической подоплекой развития ФА является микрогетерогенность тироцитов, у которых существенно отличается пролиферативный потенциал (табл. 3.27).

Табл. 3.27. Функциональная автономия щитовидной железы

Этиология	Хроническая гиперстимуляция ЩЖ в условиях легкого или умеренного йодного дефицита на фоне пролиферативной микрогетерогенности тироцитов
Патогенез	Активирующие мутации (рецептора ТТГ, α -субъединицы каскада аденилатциклазы), приводящие к автономному функционированию тироцитов
Эпидемиология	В йододефицитных регионах в структуре тиреотоксикоза конкурирует по распространенности с болезнью Грейвса и является основной причиной тиреотоксикоза у пожилых людей. В регионах с нормальным потреблением йода встречается редко
Основные клинические проявления	Симптоматика и осложнения тиреотоксикоза; характерно длительное субклиническое олигосимптомное течение

Окончание табл. 3.27

Диагностика	ТТГ↓; Т4 и/или Т3↑; узловой или многоузловой зоб; «горячие» узлы при скintiграфии; отсутствие антител к рецептору ТТГ, отсутствие эндокринной офтальмопатии
Дифференциальная диагностика	Болезнь Грейвса, реже другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Терапия ¹³¹ I, хирургическое (тиреоидэктомия)
Прогноз	Вследствие относительно поздней диагностики и длительного субклинического течения у многих пациентов развиваются осложнения (фибрилляция предсердий, остеопороз), которые определяют прогноз

Патогенез

Этапы патогенеза ФА ЩЖ представлены на рис. 3.29. В условиях легкого и умеренного йодного дефицита ЩЖ находится в состоянии хронической гиперстимуляции, поскольку должна обеспечивать организм тиреоидными гормонами при недостаточном поступлении необходимого субстрата для их синтеза извне. Вследствие этого на I-м этапе, преимущественно вследствие гипертрофии тироцитов (рис. 3.27) происходит диффузное увеличение ЩЖ (*диффузный эутиреоидный зоб*). В силу того, что тироциты обладают разным пролиферативным потенциалом, в дальнейшем часть из них делится более активно, в результате чего формируются узловые образования (*многоузловой эутиреоидный зоб*). На следующем этапе часть клеток ЩЖ (при этом не всегда составляющая узловые образования) приобретает свойства автономного функционирования, то есть начинает производить тиреоидные гормоны независимо от каких-либо регуляторных влияний. Считается, что причиной этого является развитие активирующих соматических мутаций делящихся клеток, в генетическом аппарате которых запаздывают репаративные процессы. Среди активирующих мутаций к настоящему времени описана мутация гена рецептора ТТГ, результатом которой является конформационное изменение рецептора в стойкое активное состояние, а также мутация, приводящая в активное состояние α-субъединицу пострецепторного аденилатциклязного каскада. Результатом обеих мутаций является стойкая активация синтеза тиреоидных гормонов в измененных тироцитах. В результате

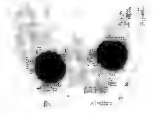
Основные этапы					
	I	II	III	IV	
Заболевания	норма	диффузный эутиреотидный зоб	многоузловой эутиреотидный зоб	многоузловой эутиреотидный зоб («горячие» узлы)	многоузловой токсический зоб

Рис. 3.29. Патогенез функциональной автономии щитовидной железы (этапы естественного течения йододефицитного зоба)

этих процессов в ЩЖ сначала формируются «горячие узлы», а когда количество автономных клеток превысит некий пороговый уровень, развивается субклинический, а затем манифестный тиреотоксикоз со всей его симптоматикой.

Весь процесс формирования ФА занимает многие годы, а чаще десятилетия, в связи с чем она манифестирует у лиц пожилого возраста, чаще старше 60 лет. Патогенетической особенностью тиреотоксикоза при функциональной автономии в отличие от БГ является длительное субклиническое течение, предшествующее постепенной, олигосимптомной манифестации явного тиреотоксикоза.

Эпидемиология

В йододефицитных регионах ФА ЩЖ является конкурирующей с БГ по распространенности причиной тиреотоксикоза. В регионах с нормальным потреблением йода встречается весьма редко. Особенности патогенеза определяют тот факт, что ФА встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. Среди пожилых людей в йододефицитных регионах ФА является основной и клинически наиболее значимой причиной тиреотоксикоза.

Клинические проявления

Определяются синдромом тиреотоксикоза и его осложнениями. В целом симптоматика сходна с таковой при болезни Грейвса. Основными отличиями является отсутствие (в связи с принципиальной невозможностью развития) эндокринной офтальмопатии, а также

олиго- или даже моносимптомное течение заболевания и развитие в пожилом возрасте. Многие пациенты указывают, что в прошлом у них выявлялись узловые образования ЩЖ без нарушения ее функции. На первый план могут выступать такие симптомы, как снижение аппетита, похудение, мышечная слабость, субфебрилитет. Нередко ФА манифестирует нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий), которые патогенетически связаны с длительно, порой на протяжении десяти лет и более, существующим субклиническим тиреотоксикозом.

Диагностика

При гормональном исследовании выявляется субклинический или манифестный тиреотоксикоз, при УЗИ ЩЖ — чаще многоузловой, реже узловой зоб. По результатам сцинтиграфии ЩЖ выделяют три варианта функциональной автономии: *унифокальную* (узловой токсический зоб; см. рис. 3.9 в), *мультифокальную* (многоузловой токсический зоб; рис. 3.30 а) и *диссеминированную* (рис. 3.30 б).

Первый и второй варианты отличаются числом «горячих» узловых образований. В последнем случае, который встречается относительно редко, клинически значимые узлы ЩЖ отсутствуют, либо зона гипераккумуляции ^{99m}Tc не соответствует узловым образованиям, выявляемым при УЗИ. Этот вариант ФА бывает трудно дифференцировать с болезнью Грейвса.

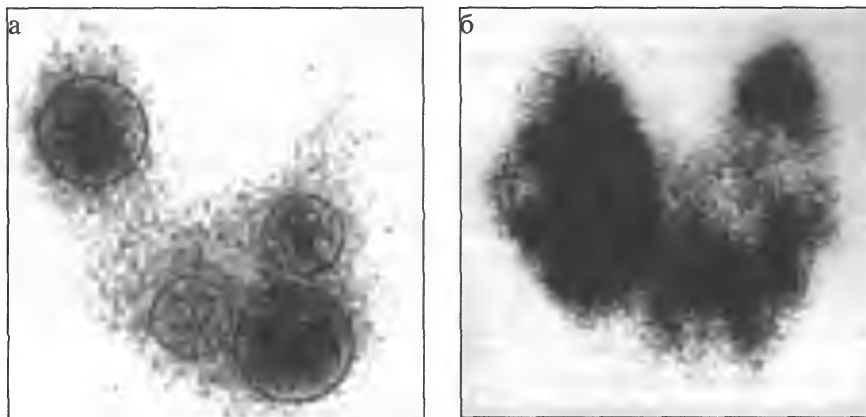


Рис. 3.30. Сцинтиграфия ЩЖ при функциональной автономии: а) мультифокальная автономия (многоузловой токсический зоб); б) диссеминированная автономия

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто возникает необходимость в дифференциальной диагностике ФА и болезни Грейвса (БГ), поскольку заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом, достаточно просто отличить по данным сцинтиграфии ЩЖ. Принципы дифференциальной диагностики ФА и БГ представлены в табл. 3.28.

Табл. 3.28. Дифференциальная диагностика функциональной автономии щитовидной железы и болезни Грейвса

Болезнь Грейвса	Функциональная автономия ЩЖ
Аутоиммунное заболевание	Йододефицитное заболевание
Диффузный зоб	Многоузловой зоб
Молодой возраст	Пожилой возраст
Короткий анамнез	В анамнезе эутиреоидный зоб
Эндокринная офтальмопатия	Нет
Манифестная клиника	Олиго- или моносимптомное течение
Антитела к рецептору ТТГ	Отсутствуют
Диффузный захват ^{99m}Tc	«Горячие» узлы
Ремиссия после курса тиреостатической терапии у 15–30 % пациентов	Консервативная терапия бесперспективна

Лечение

При компенсированной функциональной автономии («горячие» узлы при нормальном уровне ТТГ) у пожилых пациентов наиболее оправдана тактика активного наблюдения. При манифестировавшем тиреотоксикозе тиреостатическая терапия может использоваться только для временной блокады ЩЖ и достижения эутиреоза, поскольку отмена тиреостатиков, вне зависимости от того, как долго они использовались, приведет к возврату тиреотоксикоза. Методом выбора лечения ФА является терапия ^{131}I . В качестве альтернативы может рассматриваться тиреоидэктомия после достижения эутиреоза на фоне приема тиреостатиков (тиамазол, пропилтиоурацил).

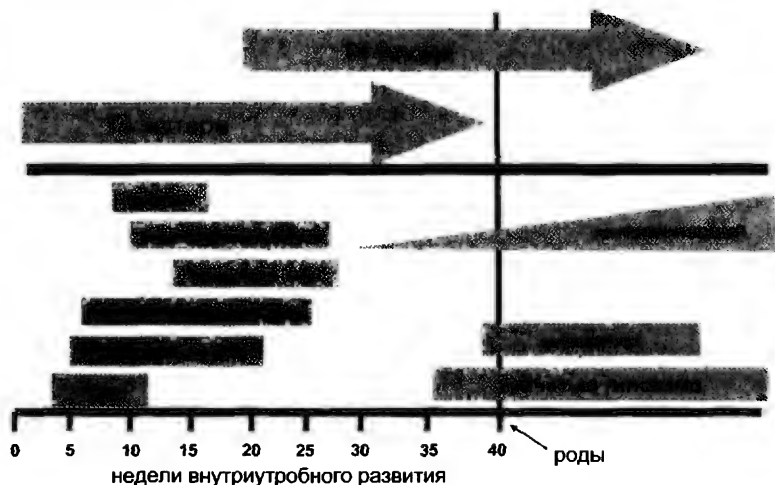


Рис. 3.31. Основные этапы развития центральной нервной системы и продукция тироксина щитовидной железой матери и плода

Прогноз

Вследствие длительного субклинического течения тиреотоксикоза при ФА у многих пациентов уже на момент диагностики могут выявляться такие осложнения, как фибрилляция предсердий и остеопороз, которые определяют прогноз. После радикального лечения (терапия ^{131}I) при условии поддержания стойкого эутиреоза на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов качество жизни пациентов страдает незначительно.

3.9.3. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода

Этиология

Тиреоидные гормоны необходимы для адекватного развития большинства структур центральной нервной системы, а их дефицит на начальных этапах ее формирования в зависимости от выраженности может приводить к тяжелой психической ретардации (неврологический кретинизм), а также к менее грубым нарушениям (пограничное снижение интеллекта) (табл. 3.29).

Патогенез

ЩЖ у плода начинает производить Т4 только на 15–18 неделе внутриутробного развития, следовательно, развитие нервной и других

систем плода как минимум до этого срока обеспечивается за счет тиреоидных гормонов матери (рис. 3.31). В связи с этим продукция Т4 у женщины буквально с первых недель беременности возрастает примерно на 40 %.

При тяжелом йодном дефиците уровень Т4 у женщины может быть снижен еще до наступления беременности, в случае наступления которой дефицит Т4 окажется столь выражен, что приведет к тяжелейшим нарушениям развития, которое обозначается термином **неврологический кретинизм**. Нарушение психического развития при этом связано не с недостаточностью продукции собственного Т4 у плода, а с его тяжелым дефицитом в первой половине беременности. В связи с этим в отличие **микседематозного кретинизма**, который связан с нарушением развития у плода собственной ЩЖ (см. п. 3.6.2) и развивается постнатально, при неврологическом кретинизме у новорожденных отсутствует нарушение функции ЩЖ. Кроме того, при неврологическом кретинизме, в отличие от врожденного гипотиреоза, терапия препаратами тиреоидных гормонов неэффективна, поскольку развивающиеся на начальных этапах эмбриогенеза неврологические нарушения необратимы.

При легком йодном дефиците уровень тиреоидных гормонов у женщины вне беременности остается в норме, поскольку ЩЖ в обычном состоянии довольно легко его компенсирует. Но во время беременности потребность в тиреоидных гормонах значительно возрастает, вследствие чего продукция Т4 может не достигать необходимого уровня, хотя и не выходит за рамки референсных значений для этого гормона. Этот феномен обозначается термином **относительная гестационная гипотироксинемия**. Ее результатом могут стать пограничные нарушения интеллектуального развития, не достигающие уровня тяжелой олигофрении.

Табл. 3.29. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода

Этиология	Дефицит материнских тиреоидных гормонов на этапе формирования нервной системы плода
Патогенез	При тяжелом йодном дефиците гипотиреоз у беременной женщины может привести к неврологическому кретинизму; при легком йодном дефиците у беременной не происходит должного повышения уровня Т4 (относительная гестационная гипотироксинемия), что несет риск снижения интеллектуального развития ребенка
Эпидемиология	В мире около 20 млн. человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода
Основные клинические проявления	Неврологический кретинизм: олигофрения, глухота, косоглазие, спастическая диплегия. Гипотиреоз отсутствует
Профилактика	Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли
Прогноз	Неврологические и психические нарушения, связанные с йодным дефицитом необратимы

Эпидемиология

В мире около 20 млн человек имеет умственную отсталость вследствие дефицита йода. Оценить вклад легкого йодного дефицита в распространенность пограничного снижения интеллектуального развития достаточно сложно, тем не менее в регионах умеренного и легкого йодного дефицита индекс интеллектуального развития (IQ) детей и подростков примерно на 10 % ниже, чем в регионах с нормальным потреблением йода.

Клинические проявления

Основными проявлениями неврологического кретинизма являются олигофрения, глухота, спастическая диплегия или тетраплегия, а также косоглазие. Гипотиреоз отсутствует. Поскольку пациент часто продолжает проживать в условиях йодного дефицита, у него формируется зоб.

Диагностика

Неврологический кретинизм диагностируется на основании типичных клинических проявлений у пациентов, проживающих и рожденных в регионах тяжелого йодного дефицита.

Дифференциальная диагностика

Проводится с неврологическим кретинизмом, при котором имеются другие причины олигофрении.

Профилактика

Основным методом массовой йодной профилактики, который показал свою эффективность и рекомендован ВОЗ, является йодирование пищевой поваренной соли. В качестве индивидуальной йодной профилактики беременным и кормящим женщинам рекомендуется дополнительный прием физиологических доз йода (йодид калия 150–200 мкг/сут).

Прогноз

Неврологические и психические нарушения любой степени выраженности, связанные с йодным дефицитом, необратимы.

3.10. АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Амиодарон (кордарон) широко используется как эффективное противоаритмическое средство и во многих ситуациях является препаратом выбора, при этом достаточно часто вызывает ряд изменений метаболизма тиреоидных гормонов и патологию ЩЖ (табл. 3.30).

Этиология

Амиодарон содержит большое количество йода (39 % веса) и является бензофурановым производным, которое по структуре похоже на молекулу Т4. При приеме амиодарона в организм ежедневно поступает 7–21 г йода (физиологическая потребность в йоде около 200 мкг). Амиодарон в больших количествах накапливается в жировой ткани и печени; период его полувыведения составляет в среднем 53 дня и более, в связи с чем амиодарон-индуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата.

Патогенез

Амиодарон вмешивается в обмен и регуляцию тиреоидных гормонов на всех уровнях. Ингибируя дейодиназу 2 типа, он нарушает конверсию Т4 в Т3 в тиротропоцитах гипофиза, в результате чего происходит снижение чувствительности гипофиза к тиреоидным гормонам. В связи с этим у многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии, определяется некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (*эутиреоидная гипертиротропинемия*). Наибольшую клиническую проблему представляет амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, при этом существует два варианта этого заболевания.

Табл. 3.30. Амиодарон-индуцированные тиреопатии

Этиология	Содержание в амиодароне большого количества йода и сходство по структуре с молекулой тироксина
Патогенез	Йод-индуцированный тиреотоксикоз, прямое токсическое действие препарата на тирциты, провокация прогрессирования АИТ
Эпидемиология	30–50% пациентов, получающих амиодарон
Основные клинические проявления	Симптоматика тиреотоксикоза или гипотиреоза; часто бессимптомное течение
Диагностика	Оценка функции ЩЖ, сцинтиграфия ЩЖ
Дифференциальная диагностика	Эутиреоидная гипертиротропинемия vs. истинный гипотиреоз; 1 vs. 2 тип тиреотоксикоза, а также другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Повышение уровня ТТГ при нормальном Т4 на фоне приема амиодарона лечения не требует; при гипотиреозе показана заместительная терапия. Тиреотоксикоз 1 типа — тиреостатики, терапия ^{131}I или тиреоидэктомия после достижения эутиреоза; тиреотоксикоз 2 типа — глюкокортикоиды, при длительном отсутствии эффекта и рецидивировании — тиреоидэктомия
Прогноз	Благоприятный

Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа (АМИТ-1) развивается вследствие поступления в организм избытка йода, то есть по сути дела, речь идет о йод-индуцированном тиреотоксикозе. Он возникает на фоне предсуществующего многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ или же речь идет об индукции манифестации БГ. **Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа (АМИТ-2)** встречается значительно чаще и обусловлен прямым токсическим действием амiodарона на тироциты, в результате чего развивается специфический тиреоидит с деструктивным тиреотоксикозом и присущей ему фазностью течения. Наконец, в результате приема амiodарона может развиваться **гипотиреоз**; поскольку он чаще всего встречается у женщин с предсуществующим носительством АТ-ТПО, речь, судя по всему, идет об индукции избытком йода прогрессирования АИТ.

Эпидемиология

Те или иные изменения со стороны ЩЖ рано или поздно возникают у 30–50 % пациентов, получавших амiodарон. Чаще всего речь идет об эутиреоидной гипертиротропинемии, которая не требует активных лечебных мероприятий. В регионах с нормальным и высоким потреблением йода относительно часто встречается амiodарон-индуцированный гипотиреоз, в йододефицитных регионах — амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз.

Клинические проявления

Определяются функциональным состоянием ЩЖ. **Гипотиреоз** чаще всего не имеет каких-либо специфических клинических проявлений и устанавливается в процессе динамической оценки функции ЩЖ на фоне приема амiodарона. **АМИТ-2** чаще всего имеет достаточно бедную клиническую симптоматику, в связи с тем, что на фоне приема амiodарона стирается сердечно-сосудистая симптоматика тиреотоксикоза. Здесь на первый план чаще выходят такие симптомы, как похудение и мышечная слабость. У 80 % пациентов, получающих амiodарон, вне зависимости от функции ЩЖ снижен аппетит. Клиническая картина реже встречающегося **АМИТ-1** более яркая.

Диагностика

У пациентов, получающих амiodарон, оценку функции ЩЖ необходимо проводить каждые 6 месяцев. В процессе этого чаще всего и обнаруживаются те или иные изменения функции ЩЖ. Амiodарон-индуцированные тиреопатии могут развиваться и через год после отмены

препарата, что требует внимательного изучения анамнеза у любого пациента с тиреотоксикозом. Особое внимание в этом плане следует обращать на пожилых пациентов с аритмиями сердца. При выявлении у пациента тиреотоксикоза ему показано проведение сцинтиграфии ЩЖ, что позволит дифференцировать АмИТ-1 и АмИТ-2 (табл. 3.29). Кроме того, характерной особенностью последнего является значительное повышение уровня свободного Т4 — часто более 60–80 пмоль/л (норма 11–21 пмоль/л) при парадоксально бедной клинической картине. Уровень свободного Т3 при этом вследствие нарушения конверсии из Т4 повышается весьма умеренно.

Дифференциальная диагностика

На фоне приема амиодарона часто встречается эутиреоидная гипертиротропинемия, для которой характерно некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном Т4. При индуцированном амиодароном гипотиреозе происходит значительное снижение Т4, требующее назначения заместительной терапии. Дифференциальная диагностика АмИТ-1 и АмИТ-2 базируется на данных сцинтиграфии ЩЖ (табл. 3.31).

Табл. 3.31. Дифференциальная диагностика типов амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

	АмИТ-1	АмИТ-2
Патогенез	Йод-индуцированный	Деструктивный тиреоидит
Клиническая картина	Чаще развернутая	Чаще стертая
Зоб	Чаще многоузловой	Чаще отсутствует
Захват ^{99m}Tc	Повышен	Снижен
Тиреоглобулин	В норме или несколько повышен	Значительно повышен
Кровоток по данным доплерографии	Повышен	Снижен

Лечение

Эутиреоидная гипертиротропинемия лечения не требует. При манифестном гипотиреозе (ТТГ↑, Т4↓) показана заместительная терапия L-Т4. Амиодарон желателно отменить. Тем не менее в ряде ситуаций

это сделать невозможно, так как отмена препарата может спровоцировать развитие желудочковой аритмии, по поводу которой исходно он назначался. В последнем случае, как правило, необходима более радикальная тактика (терапия ^{131}I , тиреоидэктомия). Следует заметить, что отмена амиодарона в ближайшее время не отражается на клиническом течении заболевания ЩЖ, поскольку препарат имеет очень большой период полувыведения и накапливается в организме в очень больших количествах (особенно у пациентов с ожирением). Подходы к лечению **АмИТ-1** зависят от конкретной клинической ситуации, но в любом случае на начальном этапе назначаются тиреостатические препараты (тиамазол 30–40 мг/сут), на фоне которых достигается эутиреоз. В дальнейшем пациенту может быть предпринята терапия ^{131}I или тиреоидэктомия. Лечение **АмИТ-2** зачастую представляет сложную задачу. Поскольку речь идет о деструктивном тиреотоксикозе, тиростатическая терапия неэффективна и не показана. Назначаются глюкокортикоиды (преднизолон 30–60 мг/сут *per os*) на протяжении 8–12 недель с постепенным снижением дозы и отменой на фоне достижения эутиреоидного состояния. У части пациентов при этом развивается рецидив тиреотоксикоза. В том случае, если АмИТ-2 приобретает хронически рецидивирующий характер, что сопровождается одновременным усугублением тиреотоксической кардиомиопатии и развитием медикаментозного синдрома Кушинга на фоне больших доз преднизолона, пациенту показана тиреоидэктомия. Тем не менее у большинства пациентов АмИТ-2 заканчивается единственным эпизодом, за которым, как и при большинстве деструктивных тиреоидитов, может последовать транзиторная гипотиреодная фаза, требующая временного назначения заместительной терапии L-T₄.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный, особенно в ситуации, когда терапия амиодароном может быть полностью отменена. АмИТ-1 встречается относительно редко, и его прогноз не отличается от такового при БГ и многоузловом токсическом зобе. АмИТ-2 чаще всего заканчивается единственным эпизодом; наиболее благоприятен прогноз (необходимость проведения тиреоидэктомии) в случае его хронического рецидивирования.

3.11. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественная опухоль ЩЖ, происходящая из клеток тиреоидного эпителия (фолликулярные, парафолликулярные). Рак ЩЖ (РЩЖ) является относительно редким заболеванием. В подавляющем большинстве случаев речь идет о высокодифференцированном раке ЩЖ (ВДРЩЖ), комплексное лечение которого даже на относительно поздних стадиях обеспечивает высокую выживаемость и приемлемое качество жизни пациентов.

Этиология

В большинстве случаев неизвестна. Особо обсуждается радиационный фактор. Доза внешнего облучения, которая индуцирует развитие РЩЖ, точно неизвестна. Доказательные данные о том, что диагностические и терапевтические дозы ^{131}I могут индуцировать РЩЖ, отсутствуют. Наиболее вероятно, внешнее облучение также может способствовать индукции рака ЩЖ (как правило, папиллярного), преимущественно у детей и лиц моложе 20 лет. После аварии на Чернобыльской атомной станции заболеваемость раком ЩЖ у детей с 1985 по 1993 год возросла в 34 раза. Тем не менее в соседних регионах Польши, где была налажена массовая йодная профилактика, этого не произошло. В связи с этим выброс радиоактивного йода, наиболее вероятно, способен оказать канцерогенное действие преимущественно на фоне йодного дефицита за счет активного поглощения изотопа обедненной йодом ЩЖ.

Йодный дефицит или избыточное потребление йода не приводят к увеличению абсолютной заболеваемости РЩЖ, тем не менее в регионах с нормальным йодным потреблением несколько реже встречается относительно более агрессивный фолликулярный РЩЖ.

Причиной медулярного рака (МРЩЖ) в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа (МЭН-2: МРЩЖ + феохромоцитома; см. п. 9.2) является мутация в *RET-протоонкогене* на длинном плече хромосомы 10. Аналогичные мутации обнаруживаются в ряде случаев папиллярного РЩЖ (5–30 %), особенно радиационно-индуцированного. Кроме того, при ВДРЩЖ выявлены мутации супрессора опухолей *p53*, гиперэкспрессия *ras-онкогенов* и ряд других генетических изменений. МРЩЖ встречается в трех основных формах: спорадический (75 %), изолированный семейный (5 %), семейный в рамках МЭН-2 (20 %).

Патогенез

Клетки ВДРЩЖ (папиллярный и фолликулярный), как и нормальные тироциты, характеризуются способностью к захвату йода. Для него характерен медленный рост и достаточно позднее метастазирование. На отдаленном этапе опухолевой прогрессии клетки метастазов могут терять дифференцировку и способность к захвату йода. Редко встречающийся медуллярный РЩЖ происходит из С-клеток, продуцирующих кальцитонин; этот рак характеризуется ранним метастазированием и плохим прогнозом. Наихудший прогноз имеет казуистически редко встречающийся недифференцированный анапластический РЩЖ (табл. 3.32).

Табл. 3.32. Рак щитовидной железы

Этиология	В большинстве случаев неизвестна. Увеличение заболеваемости высокодифференцированным РЩЖ у детей и подростков описано в йододефицитных регионах, пострадавших при Чернобыльской аварии. При медуллярном раке — мутация RET-протоонкогена
Патогенез	Высокодифференцированный РЩЖ характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием, медуллярный и анапластические раки — агрессивным течением
Эпидемиология	1 случай на 100 000 населения в год; в 90–95 % случаев — высокодифференцированный (папиллярный, фолликулярный); 1–4 % в нозологической структуре узлового зоба
Основные клинические проявления	В большинстве случаев узловой зоб, выявленный при пальпации или УЗИ. Редко: компрессионный синдром, шейные или отдаленные метастазы
Диагностика	УЗИ, тонкоигльная аспирационная биопсия
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания, протекающие с узловым зобом (п. 3.8)
Лечение	При высокодифференцированном: тиреоидэктомия + терапия ^{131}I + супрессивная терапия L-T4 + мониторинг уровня тиреоглобулина. При медуллярном и анапластическом — тиреоидэктомия + комбинированная шейная лимфаденэктомия
Прогноз	Наилучший при высокодифференцированном РЩЖ (10-летняя выживаемость >95%), наихудший при анапластическом (5-летняя выживаемость 7 %)

Эпидемиология

В целом РЩЖ является относительно редким заболеванием. На него приходится менее 1 % раков всех локализаций и менее 0,5 % смертей от рака. Частота новых случаев РЩЖ составляет 0,5–10 случаев на 100 000 населения в год. В США ежегодно диагностируется 18 000 случаев РЩЖ, от которого каждый год умирает 1200 человек. В большинстве случаев РЩЖ диагностируется при обследовании пациентов с узловым зобом (п. 3.8). Как указывалось, в этиологической структуре узлового зоба на РЩЖ приходится 1–4 % случаев. Распространенность папиллярных микрокарцином (диаметр <1 см), являющихся случайными находками при плановом гистологическом исследовании ткани ЩЖ, удаленной по поводу других заболеваний, достигает 10–20 % случаев, при этом клиническое значение таких опухолей ограничено. РЩЖ, как правило, выявляется в возрасте 40–50 лет, редко у детей и подростков. В целом у женщин встречается чаще (2:1 — 3:1), но в пожилом и старческом возрасте относительная доля мужчин несколько выше (табл. 3.33).

Табл. 3.33. Эпидемиология РЩЖ

РЩЖ	Доля в общей структуре заболеваемости РЩЖ	Возраст манифестации
Папиллярный	70–80 %	30–50 лет
Фолликулярный	15 %	40–50 лет
Медуллярный	5 %	Спорадический: 50–60 лет Семейный: 40–50 лет При МЭН-2: 10–30 лет
Анапластический	< 5 %	60–80 лет

Клинические проявления

В настоящее время подавляющее большинство РЩЖ диагностируется при ТАБ в рамках обследования пациентов с узловым зобом, который выявляется при пальпации или при УЗИ ЩЖ. Особенности отдельных гистологических вариантов РЩЖ представлены в табл. 3.34.

Табл. 3.34. Особенности клинической картины отдельных гистологических вариантов РЩЖ

РЩЖ	Клинические особенности
Папиллярный	Медленно прогрессирует, может оставаться на одной и той же стадии до 10 лет и более. Мультифокальный в 30 % случаев. У 95 % пациентов поражение не выходит за пределы шеи; метастазы в шейные лимфоузлы у 15–20 % пациентов. Характерно лимфогенное метастазирование
Фолликулярный	Более агрессивен, чем фолликулярный; характеризуется гематогенным метастазированием, чаще в легкие
Медуллярный	Ему предшествует мультифокальная гиперплазия С-клеток ЩЖ. Быстрое прогрессирование; на стадии метастазирования частый симптом — диарея (30 %). Повышение уровня кальцитонина (гипокальциемия не встречается), крайне редко — других гормонов (АКТГ с развитием эктопированного синдрома Кушинга)
Анапластический	Быстрый инфильтративный рост, захватывающий гортань, крупные сосуды с развитием респираторной симптоматики

При изучении анамнеза и клинической картины пациентов, проходящих обследование по поводу узлового зоба, следует обращать внимание на следующие признаки, которые повышают вероятность того, что обнаруженный узел ЩЖ является раком:

- облучение головы и шеи в анамнезе;
- медуллярный рак или МЭН-2 у родственников;
- возраст моложе 20 или старше 70 лет;
- мужской пол;
- быстрый рост узлового образования;
- плотная или твердая консистенция узла;
- шейная лимфаденопатия;
- несмещаемость узлового образования;
- постоянная охриплость, дисфония, дисфагия или одышка.

Весьма редко РЩЖ, особенно высокодифференцированный, манифестирует отдаленными метастазами; в ряде случаев в начале

выявляется шейная лимфаденопатия, после чего при УЗИ обнаруживается РЩЖ.

Диагностика

Основными методами первичной диагностики РЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) (см. п. 3.8) и УЗИ ЩЖ. Большинство раков ЩЖ имеет достаточно четкие цитологические критерии диагностики. Исключение составляет фолликулярный рак, который по цитологической картине невозможно отличить от фолликулярной аденомы. Диагностика МРЩЖ, кроме ТАБ, базируется на определении уровня кальцитонина как базального, так и стимулированного (на фоне введения пентагастрина, глюконата кальция). При МРЩЖ на фоне введения этих стимуляторов происходит значительное повышение уровня кальцитонина. Функция ЩЖ при РЩЖ в подавляющем большинстве случаев не нарушена.

Дифференциальная диагностика

См. п. 3.8.

Лечение

Лечение ВДРЩЖ базируется на четырех основных принципах (рис. 3.32):

1. Тиреоидэктомия с удалением, в зависимости от распространенности процесса, того или иного объема шейной клетчатки с лимфатическими узлами.

2. После тиреоидэктомии — терапия радиоактивным ^{131}I , направленная на ликвидацию всех клеток ЩЖ (нормальных, опухолевых) и потенциально возможных метастазов.

3. Супрессивная терапия L-T₄, направленная на поддержание сниженного уровня ТТГ, который является стимулятором роста и пролиферации тироцитов (нормальных и опухолевых).

4. Динамическая оценка основного маркера рецидива высокодифференцированного РЩЖ — тиреоглобулина, который продуцируется как нормальными, так и опухолевыми клетками. Наряду с оценкой уровня тиреоглобулина периодически пациенту проводится скинтиграфия всего тела с ^{123}I или ^{131}I , которая позволяет визуализировать йоднакапливающую ткань (метастазы); исследование проводится после предварительной отмены L-T₄ на фоне повышенного уровня ТТГ, который стимулирует захват йода клетками опухоли. О рецидиве опухоли свидетельствуют повышение уровня тиреоглобулина и появление данных за местный рецидив, или отдаленные метастазы по результатам скинтиграфии.



Рис. 3.32. Алгоритм лечения и наблюдения пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы

При МРЩЖ показано проведение экстирпации ЩЖ с проведением комбинированной шейной лимфаденэктомии. При выявлении у членов семей больных семейной формой МРЩЖ или МЭН-2 характерной мутации *RET* протоонкогена в ряде случаев рассматривается вопрос о профилактической тиреоидэктомии, даже при отсутствии данных за МРЩЖ. При выявлении анапластического рака показана операция аналогичного объема.

Прогноз

При высокодифференцированном РЩЖ — хороший. Даже в случае наличия отдаленных метастазов, которые накапливают ^{131}I , проведение систематического лечения (тиреоидэктомия + терапия ^{131}I + супрессивная терапия L-T4) обеспечивает более чем 95 % 10-летнюю выживаемость. Наихудший прогноз при анапластическом раке: средняя продолжительность жизни с момента диагностики — 6 месяцев, 5-летняя выживаемость — 7 %.

Глава 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

4.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечник — парная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки. Располагаются надпочечники на уровне XI–XII грудных позвонков (рис. 4.1).

Надпочечники состоят из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез — мозгового и коркового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение. Корковое вещество диффе-

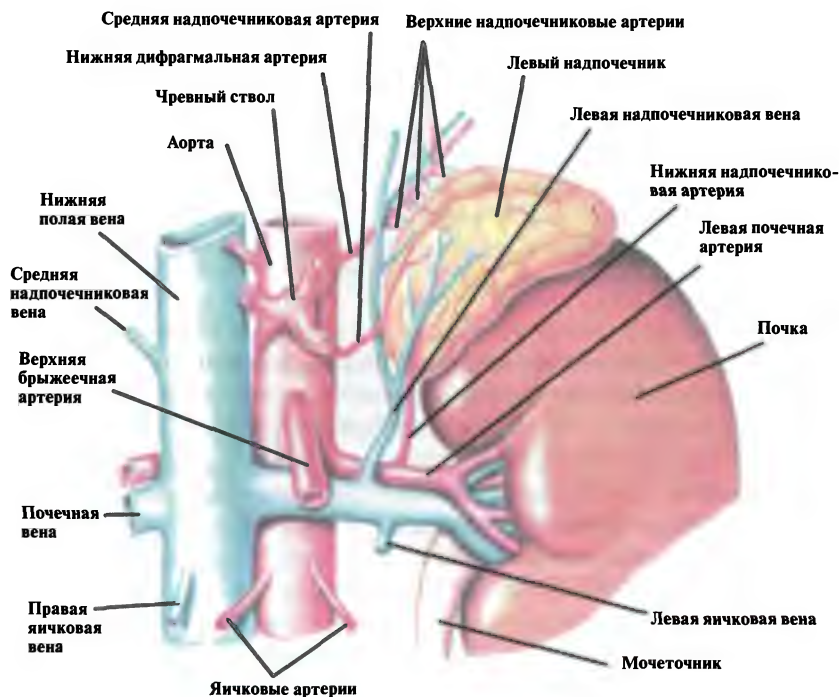


Рис. 4.1. Надпочечники

ренцируется из интерреналовой ткани, которая представляет собой часть мезодермы, расположенной между двумя первичными почками. Мозговое вещество имеет общее происхождение с нервной системой, развиваясь из симпатобластов, которые, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело. Аналогичное происхождение имеет экстраадrenalовая хромаффинная ткань, к которой относятся параганглии и бифуркационные хромаффинные тельца.

Гистологически в коре надпочечника, на долю которой приходится 80–90 % ткани всего органа, выделяют 3 зоны. Непосредственно под капсулой располагается клубочковая зона, секретирующая *альдостерон*. К ней прилежит пучковая зона, основными продуктами которой являются *глюкокортикоидные* гормоны. Самая внутренняя зона — сетчатая, которая в основном секретирует *андрогены* (рис. 4.2).

Из коры надпочечника выделено около 50 различных стероидов, большинство из которых является промежуточными продуктами синтеза активных гормонов. Стероидные гормоны практически не

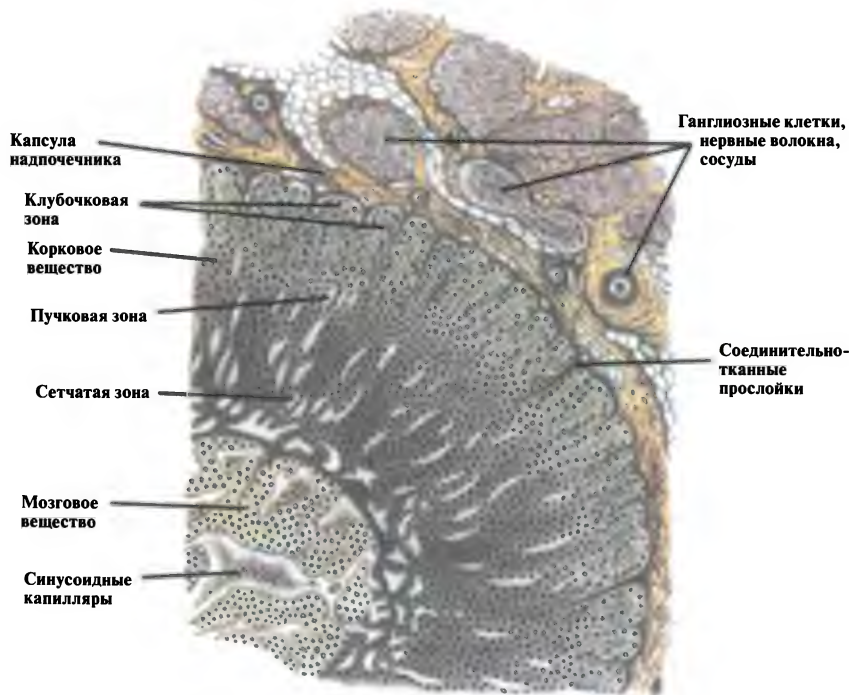


Рис. 4.2. Гистологическое строение надпочечника

накапливаются в клетках коры надпочечника, а сразу поступают в кровь по мере синтеза. В соответствии с преобладающим действием на метаболизм гормоны коры надпочечника (кортикостероиды) подразделяют на три основных класса: *минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены*.

Кортикостероиды, как и другие стероидные гормоны, синтезируются из холестерина. Первой реакцией в синтезе стероидных гормонов является конверсия холестерина (C_{27} -стероид) в прегненолон (C_{21} -стероид) путем отщепления 6-й углеродной группы. Ферментный комплекс, катализирующий его, обозначается как P450_{scc}, т.е. фермент отщепления боковой цепи (англ. *side chain cleavage enzyme*), или 20,22-десмолаза. В дальнейшем происходит последовательное гидроксилирование стероидного ядра с образованием большого числа стероидных гормонов (рис. 4.3).

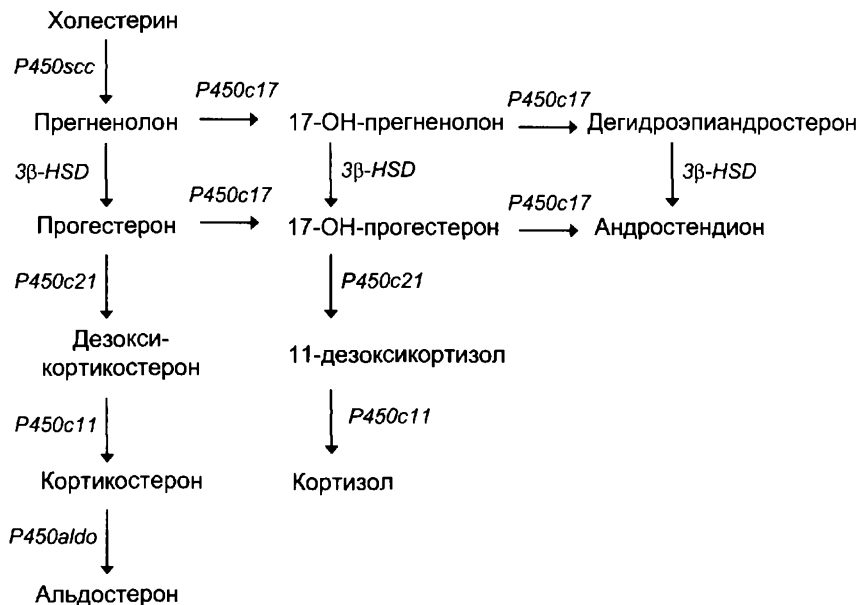


Рис. 4.3. Схема биосинтеза кортикостероидов. Международные названия ферментов:

- P450_{scc} — фермент отщепления боковой цепи (20,22-десмолаза);
- P450_{c17} — 17 α -гидроксилаза и C_{20-22} -лиаза;
- 3 β -HSD — 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа и $\Delta^{5,4}$ -изомеразы;
- P450_{c21} — 21-гидроксилаза; P450_{c11} — 11 β -гидроксилаза;
- P450_{aldo} — альдостеронсинтетаза

Аналогичным образом стероидогенез происходит в яичках и яичниках. Специфика направленности стероидогенеза определяется различной экспрессией в этих органах генов гидроксилаз. В клубочковой зоне отсутствует фермент P450c17 (17 α -гидроксилаза/C₂₀₋₂₂-лиаза), что делает невозможным синтез в ней кортизола и андрогенов. Фермент P450c11 присутствует только в клубочковой зоне, что делает невозможным синтез альдостерона в пучковой и сетчатой зонах. Действие кортикостероидов, как и других стероидных гормонов, опосредовано внутриклеточными рецепторными белками, которые представляют собой факторы транскрипции, меняющие экспрессию различных генов.

Кора надпочечника в функциональном плане может быть разделена на 2 части: АКТГ — независимую клубочковую зону и зависимые от АКТГ пучковую и сетчатую зоны. Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза. АКТГ влияет только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При выпадении секреции АКТГ клубочковая зона, функционирующая автономно (в отличие от пучковой и сетчатой), атрофии не подвергается. Именно с этим связано более мягкое течение вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника.

Для пучковой и сетчатой зон, которые являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является **адrenокортикотропный гормон (АКТГ)**, выделение которого регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по принципу отрицательной обратной связи. Суточная динамика плазменной концентрации кортизола определяется циркадным ритмом секреции АКТГ. Максимальных значений уровни обоих гормонов достигают к 6 ч утра, минимальных — в 20–24 ч. Предшественником АКТГ является крупный белок проопиомеланокортин (ПОМК), при расщеплении молекулы которого образуются АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон (МСГ) и β -липотропный гормон (β -ЛПГ).

Кора надпочечника является жизненно важным органом, что преимущественно определяют две основные функции:

Задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды обеспечивается альдостероном.

Адаптация организма к стрессовым факторам внешней среды (весь комплекс воздействий на организм: от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов) обеспечивается глюкокортикоидами, основным представителем которых у человека является кортизол (гидрокортизон).

Функцией **системы ренин-ангиотензин-альдостерон** является регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного артериального давления. Ангиотензин II, который сам по себе является наиболее мощным физиологическим вазоконстриктором, стимулирует синтез альдостерона, главным органом-мишенью которого является почка, где он усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках (рис. 4.4).

Глюкокортикоиды оказывают многостороннее действие на обмен веществ. С одной стороны, активируя печеночный глюконеогенез, а с другой, стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, глюкокортикоиды способствуют

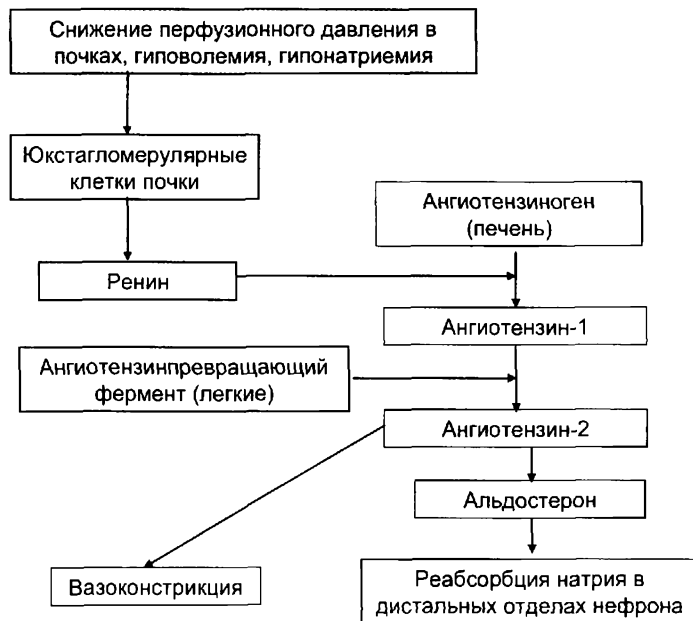


Рис. 4.4. Система ренин-ангиотензин-альдостерон

развитию гипергликемии, являясь таким образом контринсулярными гормонами. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют гликогеногенез, что приводит к увеличению запасов гликогена в печени. Основное влияние глюкокортикоидов на жировой обмен обусловлено их способностью усиливать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез — в других (лицо, туловище) и приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме. В целом глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое — в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости. Тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, глюкокортикоиды нарушают репаративную фазу воспалительного процесса.

Главными **надпочечниковыми андрогенами** являются дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендион. По своей андрогенной активности тестостерон превосходит их соответственно в 20 и 10 раз. Перед секрецией 99 % ДЭА сульфатируется до ДЭА-С (дегидроэпиандростерон-сульфат). В организме женщины $\frac{2}{3}$ циркулирующего тестостерона образуется в результате периферического преобразования из ДЭА и андростендиона. Уровни ДЭА и ДЭА-С прогрессивно увеличиваются в период пубертата (в возрасте от 7–8 до 13–15 лет), что соответствует периоду адренархе. Тестостерон, а также эстрогены в норме в значимых количествах надпочечниками не продуцируются.

В мозговом слое надпочечников вырабатывается **адреналин**. В отличие от него **норадреналин** является нейромедиатором и преимущественно (80 %) обнаруживается в органах, иннервируемых симпатическими нервами. Предшественником катехоламинов является аминокислота тирозин. Период полужизни катехоламинов составляет всего 10–30 секунд. Основным метаболитом адреналина является ванилилминдальная кислота (80 %). Небольшая часть гормонов (менее 5 %) выделяется с мочой в неизменной форме, другими их метаболитами (10–15 %) являются метанефрин и норметанефрин (рис. 4.5).

Гормоны симпатoadреналовой системы в отличие от кортикостероидов не являются жизненно необходимыми. Их основной функцией является адаптация организма к острому стрессу. Адреналин способствует активации липолиза, мобилизации глюкозы и подавляет продукцию инсулина. Катехоламины действуют через два главных класса мембранных адренорецепторов (α и β).

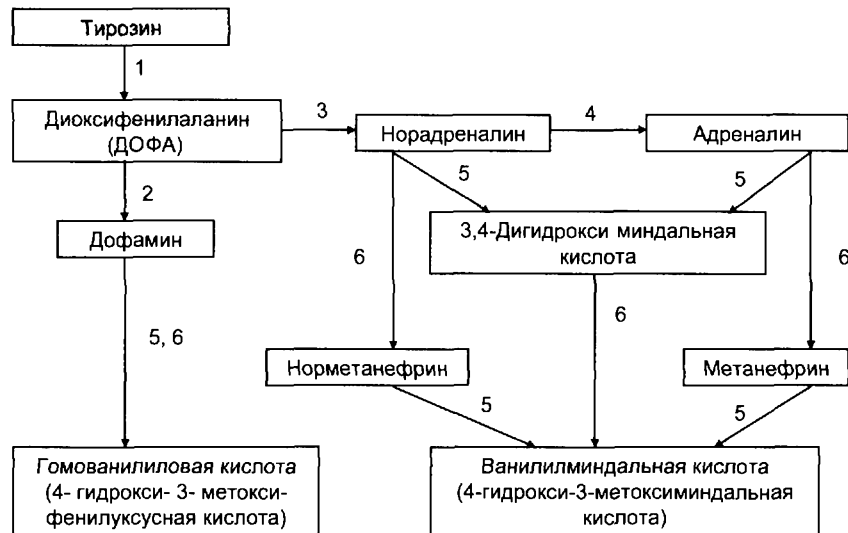


Рис. 4.5. Биосинтез и метаболизм катехоламинов:

1 — тирозингидроксилаза; 2 — ДОФА-декарбоксилаза; 3 — дофамингидроксилаза; 4 — фенилэтанол-*N*-метилтрансфераза (ФНМТ); 5 — MAO (моноаминоксидаза); 6 — КОМТ (катехол-*O*-метилтрансфераза)

4.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

4.2.1. Физикальные методы

Данные анамнеза и физического обследования имеют наибольшее значение в диагностике патологии надпочечников. Большинство заболеваний имеет яркую клиническую картину (болезнь Аддисона, синдром Кушинга), и дальнейшее обследование лишь подтверждает диагноз. Специфические для патологии надпочечников физикальные методы исследования отсутствуют.

4.2.2. Лабораторные методы

Значительная лабильность уровней большинства кортикостероидов, короткий период их полужизни в плазме и наличие сложной многоуровневой системы регуляции их секреции являются причиной того, что для

лабораторной диагностики заболеваний коры надпочечников используется большое число функциональных проб (табл. 4.1). Однократное определение плазменного уровня кортизола вне динамических тестов в большинстве случаев малоинформативно.

Табл. 4.1. Диагностика нарушения продукции гормонов надпочечников

Гормон	Избыток	Недостаток
Кортизол	Малая и большая дексаметазоновые пробы	Проба с АКТГ, проба с инсулиновой гипогликемией
Альдостерон	Базальный уровень альдостерона и ренина, ортостатическая (маршевая) проба	Базальный уровень альдостерона и ренина.
Надпочечниковые андрогены	Базальный уровень ДЭА (ДАЭ-С), 17-гидроксипрогестерон, проба с АКТГ	Не имеет клинического значения
Катехоламины	Метанефрины в крови и моче, экскреция с мочой ванилилминдальной кислоты	Не имеет клинического значения

Если кортикостероиды и катехоламины являются весьма стабильными *in vitro* соединениями, то АКТГ и ренин быстро распадаются под влиянием ферментов гемолизирующихся форменных элементов крови. Для адекватного суждения об уровне указанных гормонов кровь необходимо забирать в пробирку с антикоагулянтом, после чего быстро отделять плазму.

Помимо гормональных исследований важную роль в диагностике играет определение уровня электролитов. Так, для гиперкортизолизма и гиперальдостеронизма характерны гипокалиемия и гипернатриемия, а для гипокортицизма — гиперкалиемия и гипонатриемия. Необходимо помнить, что гемолиз способствует завышению реально-го уровня калия в крови.

4.2.3. Инструментальные методы

Основными методами визуализации надпочечников являются КТ и МРТ. В диагностике заболеваний надпочечников эти методы имеют примерно одинаковую информативность. Достоинством КТ

является ее меньшая стоимость. Верхний полюс надпочечника появляется на томографическом срезе на уровне XI-XII грудного позвонка, чаще всего в виде небольшой полоски позади нижней полой вены. Слева от него лежит правая ножка диафрагмы и внутриаортальный отдел брюшной части аорты. Справа расположена правая доля печени. Левый надпочечник обычно виден в виде буквы «У» или треугольного образования, расположенного кпереди и медиальнее верхнего полюса левой почки. Кпереди от левого надпочечника и позади хвоста поджелудочной железы лежит селезеночная артерия. Кортикальное и мозговое вещества при КТ и МРТ не дифференцируются. Оба метода позволяют определить размеры надпочечников, выявить патологические образования и оценить их размер и форму (рис. 4.6 и 4.7).

В первую очередь визуализация надпочечников показана при заболеваниях, сопровождающихся гиперкортицизмом. При подозрении на злокачественные опухоли надпочечников предпочтение следует отдавать МРТ, которая позволяет охарактеризовать взаимоотношение надпочечника с окружающими структурами. При УЗИ надпочечники визуализируются плохо; исключение могут составить крупные опухоли более 3 см в диаметре. Значительную ценность в топической диагностике феохромоцитомы представляет скинти-



Рис. 4.6. Компьютерная томограмма надпочечников в норме

графия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ). В диагностике первичного гиперальдостеронизма в ряде случаев используется ангиографическое исследование с селективным забором крови из надпочечниковых вен с целью латерализации поражения.

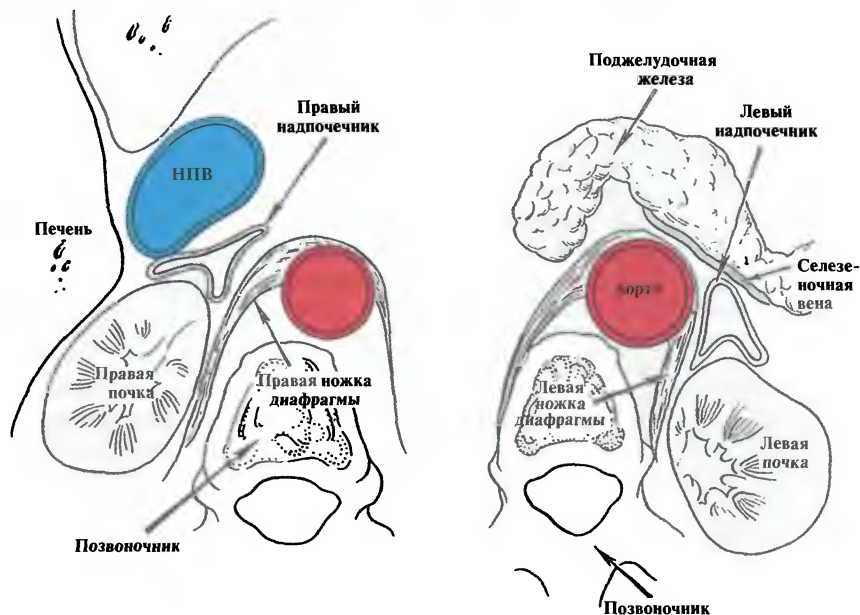


Рис. 4.7. Схематическое изображение компьютерной или магнитно-резонансной томограммы надпочечников

4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Помимо состояний, сопровождающихся гипер- и гипофункцией, в патологии коры надпочечников в отличие от других желез внутренней секреции выделяется группа заболеваний, характеризующихся дисфункцией органа. При дисфункции коры надпочечников имеют место избыточная продукция одних гормонов и недостаточная других. Заболевания надпочечников подразделяются по функциональному состоянию органа: гиперфункция, гипофункция, дисфункция (табл. 4.2).

Табл. 4.2. Классификация заболеваний надпочечников

Гиперкортицизм	1. Болезнь и синдром Кушинга 2. Первичный гиперальдостеронизм 3. Андростерома (вирилизирующая опухоль) 4. Кортикоэстрома (феминизирующая опухоль) 5. Смешанные опухоли (гиперпродукция нескольких гормонов)
Гипокортицизм	1. Первичный гипокортицизм 2. Вторичный гипокортицизм
Дисфункция коры надпочечников	1. Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера) 2. Дефицит 3 β-гидроксистероиддегидрогеназы 3. Дефицит P450c17 4. Дефицит P450c21 5. Дефицит P450c11
Эукортицизм	Гормонально неактивные опухоли надпочечников (доброкачественные, злокачественные)
Патология мозгового вещества надпочечников	Феохромоцитома (доброкачественная, злокачественная)

4.4. СИНДРОМ КУШИНГА

Синдром Кушинга (гиперкортицизм, СК) — клинический синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным приемом кортикостероидов (табл. 4.3). Впервые клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была описана в 1912 г. Гарвеем Кушингом (1864–1939).

Этиология

Этиологическая классификация СК представлена в табл. 4.4. В соответствии с этиологией СК подразделяется на АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый: в первом случае гиперпродукция кортикостероидов связана с избытком АКТГ (крайне редко КРГ), во втором — нет.

Табл. 4.3. Синдром Кушинга

Этиология	Кортикотропинома гипофиза (болезнь Кушинга), кортикостерома (доброкачественная, злокачественная) надпочечника, эктопированный АКТГ-синдром (опухоль легких, средостеня и проч., паранеопластически продуцирующая АКТГ), назначение глюкокортикоидов извне
Патогенез	Кatabолические, контринсулярные и минералокортикоидные эффекты избытка кортизола
Эпидемиология	Частота новых случаев БК — 2 на 1 млн. В год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. В 8–15 раз чаще встречаются у женщин; чаще в возрасте 20–40 лет
Основные клинические проявления	Кушингоидное ожирение, миопатия, атрофия кожи, стрии, остеопороз (переломы), кардиомиопатия (сердечная недостаточность, аритмии), артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, аменорея, гирсутизм, гипокалиемия, гипернатриемия, гиперпигментация кожи при эктопированном АКТГ-синдроме
Диагностика	Малая и большая дексаметазоновые пробы, МРТ гипофиза, КТ (МРТ) надпочечников
Дифференциальная диагностика	Ожирение подросткового периода, алкогольный «псевдокушинг», сочетание характерных симптомов (ожирение, гипертензия, остеопороз)
Лечение	Ингибиторы стероидогенеза, трансфеноидальная аденомэктомия, протонотерапия на область гипофиза, односторонняя (двусторонняя) адреналэктомия
Прогноз	При отсутствии лечения смертность в первые 5 лет 30–50 %. Наиболее благоприятен при доброкачественной кортикостероме, наименее — при эктопированном АКТГ-синдроме

Табл. 4.4. Этиологическая классификация синдрома Кушинга

Синдром Кушинга	Этиология	Доля в общей структуре
АКТГ-зависимый	Кортикотропинома гипофиза (гиперплазия кортикострофов) — болезнь Кушинга (БК)	70 %
	Актопическая продукция АКТГ	10 %
	Эктопическая продукция КРГ	< 1 %
АКТГ-независимый	Кортикостерома надпочечника	10 %
	Карцинома надпочечника	8 %
	Нодулярная гиперплазия надпочечников	1 %
Экзогенный	Прием препаратов глюкокортикоидов	

Гипофизарный АКТГ-зависимый синдром Кушинга традиционно обозначается термином **болезнь Кушинга (БК)**. Последняя представляет собой нейроэндокринное заболевание, патогенетической основой которого является формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза, сочетающееся с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию кортизола, что приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Таким образом, несмотря на порой значительную гиперпродукцию кортизола, последний не подавляет продукцию АКТГ, как это происходит в норме. Таким образом, имеется **нарушение механизма отрицательной обратной связи секреции кортизола**. Морфологическим субстратом БК является аденома гипофиза (в 90 % случаев микроаденома), которая представляет собой моноклональную опухоль. При БК, в отличие от эктопированного АКТГ-синдрома, продукция АКТГ аденомой гипофиза не полностью автономна.

Этиология СК, обусловленного **кортизолпродуцирующей опухолью надпочечника** (кортикостерома, злокачественная кортикостерома), неизвестна. В данном случае речь идет гиперпродукции кортизола, которая не зависит от АКТГ и абсолютно автономна. **Эктопированный**

АКТГ-синдром, или синдром эктопической (внегипофизарной) продукции АКТГ (значительно реже КРГ) обусловлен гиперпродукцией АКТГ некоторыми опухолями (мелкоклеточный рак легких, тимомы, опухоль поджелудочной железы). Причины, по которым эти опухоли приобретают способность к паранеопластической продукции АКТГ, неизвестны.

Патогенез

В основе патогенеза патологических изменений, которые при СК развиваются со стороны большинства органов и систем, лежит в первую очередь гиперпродукция кортизола. Последний в нефизиологических концентрациях оказывает **катаболическое действие на белковые структуры** и матрицы большинства тканей и структур (кости, мышцы, в том числе гладкие и миокард, кожа, внутренние органы и т.п.), в которых постепенно развиваются выраженные дистрофические и атрофические изменения. Нарушения **углеводного обмена** заключаются в стойкой стимуляции глюконеогенеза и гликолиза в мышцах и печени, что приводит к гипергликемии (стероидный диабет). На **жировой обмен** избыток кортизола оказывает комплексное действие: на одних участках тела происходит избыточное отложение, а на других — атрофия жировой клетчатки, что объясняется разной чувствительностью отдельных жировых компартментов к ГК. Важным компонентом патогенеза СК являются **электролитные расстройства** (гипокалиемия, гипернатриемия), которые обусловлены влиянием избытка кортизола на почки. Прямым следствием этих электролитных сдвигов является артериальная гипертензия и усугубление миопатии, в первую очередь кардиомиопатии, которая приводит к развитию сердечной недостаточности и аритмиям. Иммуносупрессивное действие ГК обуславливает склонность к инфекциям.

Эпидемиология

Наиболее частым вариантом СК, с которым сталкиваются врачи большинства специальностей, является экзогенный СК, развившийся на фоне терапии ГК; его реальная распространенность неизвестна. Частота новых случаев БК составляет 2 на 1 млн. населения в год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. Как БК, так и кортикостерома в 8–15 раз чаще встречаются у женщин. Болеют в основном лица в возрасте 20–40 лет. Синдром эктопической продукции АКТГ встречается примерно у 12 % больных с эндогенным гиперкортицизмом, наблюдается он в более старшем возрасте (40–60



Рис. 4.8. Внешний вид больного с синдромом Кушинга

лет), чаще у мужчин (соотношение 1:3). Двусторонняя АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия надпочечников встречается в основном в детском и юношеском возрасте. Тотальный гиперкортицизм у детей является чрезвычайной редкостью, при этом в отличие от взрослых доминируют опухоли коры надпочечника, а среди них злокачественные кортикостеромы.

Клинические проявления

Данные физикального обследования больного (осмотр) имеют решающее значение в диагностике СК, но практически никогда не позволяют заподозрить конкретную его форму (гипофизарную или надпочечниковую). В ряде случаев, основываясь на данных клинической картины, может быть заподозрен эктопированный АКТГ-синдром.

1. Ожирение наблюдается у 90 % больных. Жир откладывается диспластично (*кушингоидный тип ожирения*): на животе, груди, шее, лице (лунообразное лицо багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком — «матронизм») и спины («климактерический горбик»). На тыльной стороне кисти жировая клетчатка и кожа заметно истончаются, при других формах ожирения этого не наблюдается. Даже при отсутствии ожирения у крайне тяжелых больных имеется перераспределение подкожной жировой клетчатки (рис. 4.8).

2. Атрофия мышц особенно выражена и заметна на плечевом поясе и ногах. Типична атрофия ягодичных и бедренных мышц («скошенные ягодичцы»). При попытке больного присесть и встать оба эти движения будут значительно затруднены, особенно вставание. Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») приводит к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии живота. Для эктопированного АКТГ-синдрома характерен особенно выраженный миастенический синдром, связанный с тяжелой гипокалиемией и мышечной дистрофией.

3. Кожа истончена, имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками региональной потливости,



Рис. 4.9. Стрии при синдроме Кушинга



Рис. 4.10. Остеопороз грудного и поясничного отделов позвоночника при синдроме Кушинга

шелушится. Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения — стрий. **Стрии** имеют багрово-красный или фиолетовый цвет, располагаются на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез, плеч, и ширина их может достигать нескольких сантиметров (рис. 4.9). На коже нередко определяются высыпания типа акне, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния. **Гиперпигментация** в отдельных случаях может наблюдаться при БК и закономерно при эктопированном АКТГ-синдроме. В последнем случае меланодермия может быть особенно резко выражена, при этом ожирение весьма умеренно, а в ряде случаев вообще отсутствует, как и характерное перераспределение жира.

4. Остеопороз является тяжелейшим осложнением гиперкортицизма, которое развивается у 90 % пациентов. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными переломами (рис. 4.10). На рентгенограмме на фоне выделяющихся концевых пластинок тело позвонка может полностью просвечиваться («стеклянные позвонки»). Переломы очень часто сопровождаются

сильными болями, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга. Сочетаясь с атрофией мышц спины, такие изменения часто приводят к сколиозу и кифосколиозу. Если болезнь начинается в детском возрасте, отмечается значительное отставание ребенка в росте в связи с торможением под влиянием избытка глюкокортикоидов развития эпифизарных хрящей.

5. Кардиомиопатия при СК имеет смешанный генез. Ее развитию способствуют катаболические эффекты стероидов на миокард, электролитные сдвиги и артериальная гипертензия. Клинически она проявляется нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, экстрасистолия) и сердечной недостаточностью, которая в большинстве случаев является непосредственной причиной смерти пациентов.

6. Нервная система. Симптоматика варьирует от заторможенности и депрессии до эйфории и стероидных психозов. Часто обнаруживается несоответствие скудных жалоб тяжести состояния.

7. Стероидный сахарный диабет встречается у 10–20 % пациентов; для него характерно легкое течение и компенсация на фоне диетотерапии и назначения таблетированных сахаропонижающих препаратов.

8. Половая система. Избыток секреции надпочечниковых андрогенов обуславливает у женщин развитие гирсутизма (избыточный рост волос по мужскому типу). Нарушение под влиянием избытка андрогенов циклического выделения гонадолиберина вызывает развитие аменореи.

Диагностика

1. Определение базального уровня кортизола и АКТГ имеет низкое диагностическое значение в диагностике СК. В качестве скринингового теста более информативно определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, но это исследование уступает по чувствительности и специфичности малой дексаметазоновой пробе.

2. При наличии у пациента симптомов или проявлений СК в первую очередь необходимо доказать или отвергнуть эндогенную гиперпродукцию кортизола при помощи **малой дексаметазоновой пробы**. В соответствии с наиболее распространенным протоколом в 1-й день в 8–9 часов утра у пациента определяется уровень кортизола в сыворотке крови. В 24 часа этого же дня (ночью) пациент принимает внутрь 1 мг дексаметазона. В 8–9 часов утра следующего дня у пациента опять определяется уровень кортизола сыворотки. В норме и при состояниях, не сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, после назначения дексаметазона уровень кортизола снижается более чем в 2 раза. При любом варианте СК продукция кортизола адекватно не подавляется.

3. В том случае, если в малой дексаметазоновой пробе не произошло должного подавления уровня кортизола, необходимо прове-



Рис. 4.11. Компьютерная томограмма надпочечников при синдроме Кушинга: кортикостерома правого надпочечника

дение дифференциальной диагностики между патогенетическими вариантами СК, как правило, между БК и кортикостеромой надпочечника. С этой целью проводят **большую дексаметазоновую пробу**. Ее протокол отличается от такового при малой дексаметазоновой пробе только дозой препарата: пациенту назначается 8 мг дексаметазона. При БК после приема дексаметазона происходит снижение уровня кортизола более чем на 50 % от исходного; при кортикостероме и эктопированном АКТГ-синдроме указанного снижения уровня кортизола не происходит.

4. Топическая диагностика при БК подразумевает проведение МРТ с целью выявления аденомы гипофиза. Кроме того, проводится КТ или МРТ надпочечников, при которых в случае БК выявляется двусторонняя гиперплазия. Эти же методы используются для визуализации кортикостеромы (рис. 4.11). Визуализация опухоли, обуславливающей эктопированный АКТГ-синдром, в ряде случаев затруднена. Как правило, она локализуется в легких или средостении (значительно реже в ЖКТ) и на момент диагностики имеет обширные метастазы.

5. Диагностика осложнений СК подразумевает проведение рентгенографии позвоночника для выявления компрессионных переломов.

мов позвоночника, биохимическое исследование с целью диагностики электролитных нарушений и стероидного сахарного диабета и прочее.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями и состояниями, клинические проявления которых напоминают таковые при СК. Очень часто имеет место гиподиагностика СК, и пациенты получают специализированную помощь примерно через 3–5 лет от появления даже явных проявлений заболевания.

- ◆ Ожирение подросткового периода, часто в сочетании с бурным линейным ростом, нередко сопровождается такими симптомами, как транзиторная артериальная гипертензия, появление розовых стрий. От СК это состояние позволяет дифференцировать отсутствие миопатии и других органических и костных изменений, свойственных СК. В проведении дексаметазоновой пробы необходимость возникает очень редко.
- ◆ Алкогольный «псевдокушинг» развивается у пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем. При этом некоторые клинические симптомы очень сходны с таковыми при СК. Так, развивается ожирение по верхнему типу с отложением жира в области живота и щек, кожа лица приобретает красноватый оттенок, характерна миопатия, особенно мышц ног. Кроме того, алкоголизму часто сопутствует сердечно-сосудистая патология, как правило, артериальная гипертензия.
- ◆ Отдельные проявления, которые встречаются при СК, такие как артериальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет, гипокалиемия, генерализованная миопатия, особенно в случае их сочетания нередко требуют проведения малой дексаметазоновой пробы.
- ◆ Малая дексаметазоновая проба или определение суточной экскреции кортизола с мочой входят в алгоритм обследования пациентов с инциденталомой надпочечника (случайно выявленное объемное образование) (см. п. 4.9).

Лечение

1. *Ингибиторы стероидогенеза* (хлодитан, аминоглютетимид) после постановки диагноза назначают большинству пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Пациенты, которым назначается протонотерапия на область гипофиза, вынуждены получать препараты длительно, до года и более в ожидании развития эффекта протонотерапии.

2. *Трансфеноидальное удаление кортитропиномы* гипофиза является методом выбора при БК в ситуации, когда при МРТ удастся четко

визуализировать аденому. Ремиссия развивается у 90 % прооперированных пациентов. Прогностически благоприятным после аденомэктомии является развитие транзиторного гипокортицизма, который может сохраняться от нескольких месяцев до года.

3. *Протонотерапия* на область гипофиза показана пациентам с БК, у которых не визуализируется аденома гипофиза. Развития стойкой ремиссии БК можно ожидать примерно через год после проведения протонотерапии.

4. *Адреналэктомия* является основным методом лечения кортикостеромы надпочечника. В ряде случаев при тяжелом течении БК, когда пациенту показано проведение протонотерапии, производится односторонняя адреналэктомия, которая позволяет несколько уменьшить выраженность гиперкортицизма. Двусторонняя адреналэктомия для лечения БК последние несколько десятилетий практически не используется. Тем не менее в ряде случаев при крайне тяжелом течении заболевания к ней приходится прибегать. После двусторонней адреналэктомии при БК может происходить значительный рост аденомы гипофиза (**синдром Нельсона**).

5. При *эктопированном* АКТГ-синдроме лечение будет зависеть от локализации и распространенности опухолевого процесса. В большинстве случаев радикальное лечение из-за распространенного метастазирования невозможно. В отдельных случаях показано симптоматическое проведение двусторонней адреналэктомии.

6. *Симптоматическая терапия* при гиперкортицизме включает назначение гипотензивных препаратов, калия, сахароснижающих препаратов, а также препаратов лечения остеопороза.

Прогноз

При отсутствии адекватного лечения смертность при СК в первые 5 лет от начала заболевания достигает 30–50 % пациентов. Прогноз наиболее благоприятен при СК, вызванном доброкачественной кортикостеромой, хотя восстановление функции второго надпочечника происходит не у всех пациентов (80 %). При БК прогноз благоприятен при ранней диагностике и своевременно начатом лечении. После достижения зукортицизма большинство пациентов требует длительного лечения развившихся осложнений, в первую очередь, остеопороза. Наиболее неблагоприятен прогноз при эктопированном АКТГ-синдроме и при распространенном метастазировании злокачественной кортикостеромы. При злокачественной кортикостероме 5-летняя выживаемость составляет до 20–25 %; средняя продолжительность жизни пациента — 14 месяцев.

4.5. ГИПОКОРТИЦИЗМ

Надпочечниковая недостаточность (НН, недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (табл. 4.5). НН подразделяется на первичную, являющуюся результатом деструкции самой коры надпочечников, и вторичную (гипоталамо-гипофизарную), возникающую вследствие недостаточности секреции АКТГ аденогипофизом. В клинической практике наиболее часто встречается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (95 % случаев) (1-ХНН). Заболевание, обусловленное деструктивным процессом в надпочечниках, впервые было описано в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (1793–1860). Первичный гипокортицизм аутоиммунной и туберкулезной этиологии обозначается как **болезнь Аддисона**.

Табл. 4.5. Гипокортицизм

Этиология	<i>Первичный гипокортицизм (1-НН):</i> аутоиммунный адреналит, туберкулез, аденолейкодистрофия <i>Вторичный гипокортицизм (2-НН):</i> опухоли и другие деструктивные процессы гипоталамо-гипофизарной области
Патогенез	Дефицит альдостерона и кортизола, потеря натрия, обезвоживание, электролитные сдвиги, снижение адаптивных возможностей организма
Эпидемиология	1-НН встречается с частотой 40–60 новых случаев в год на 1 млн. взрослого населения
Основные клинические проявления	Гиперпигментация*, гипотония*, похудение, общая слабость, диспепсия* (тошнота, рвота, диарея), пристрастие к соленой пище*
Диагностика	Кортизол, АКТГ, альдостерон, ренин, калий, натрий, тест с $^{1-24}$ АКТГ, тест с инсулиновой гипогликемией. Этиологическая диагностика: антитела к P450c21, уровень длинноцепочечных жирных кислот, туберкулез легких
Дифференциальная диагностика	Другие причины меланодермии (гемохроматоз, интоксикации, хлоазма и проч.), похудения, гипотонии

Окончание табл. 4.5

Лечение	Заместительная терапия препаратами кортикостероидов
Прогноз	Хороший при ориентированности пациента в заболевании и отсутствии частых эпизодов передозировки глюкокортикоидами. Неблагоприятен при адренолейкодистрофии

* Симптомы только I-ХНН.

Этиология

Основными причинами I-ХНН являются:

- ♦ Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит) (98 % случаев). В крови большинства пациентов обнаруживаются антитела к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21). Кроме того, у 60–70 % пациентов развиваются другие аутоиммунные заболевания, чаще всего, аутоиммунный тиреоидит. I-ХНН аутоиммунного генеза является компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. п. 9.1).
- ♦ Туберкулез надпочечников (1–2 %) развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий. Большинство пациентов страдает туберкулезным поражением легких.
- ♦ Адренолейкодистрофия (АЛД) (1–2 %) — X-сцепленное рецессивное заболевание, при котором наследуется дефект ферментных систем, осуществляющих обмен длинноцепочечных жирных кислот, в результате происходит их аккумуляция в белом веществе ЦНС и коре надпочечников, приводящая к дистрофическим изменениям. Фенотипически АЛД варьирует от тяжелых нейродегенеративных форм до состояний, в клинической картине которых доминирует I-ХНН.
- ♦ Редкие причины (коагулопатии, двусторонний геморрагический инфаркт надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена) метастазы опухолей, двусторонняя адреналэктомия, ВИЧ-ассоциированный комплекс. Основными причинами **вторичного гипокортицизма** являются различные опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. **Острая надпочечниковая недостаточность** (аддисонический криз), в подавляющем большинстве случаев, имеет те же причины, что и хроническая и представляет собой ее декомпенсацию.

Патогенез

При **первичном гипокортицизме** в результате разрушения более 90 % коры обоих надпочечников формируется дефицит альдостеро-

на и кортизола. Дефицит альдостерона приводит к потере натрия, задержке калия (гиперкалиемия) и прогрессирующему обезвоживанию. Следствием водных и электролитных расстройств являются изменения со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Дефицит кортизола приводит к снижению адаптивных возможностей организма, снижению процессов глюконеогенеза и синтеза гликогена. В связи с этим 1-ХНН манифестирует на фоне различных физиологических стрессов (инфекции, травмы, декомпенсация сопутствующей патологии). Дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению продукции АКТГ и его предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). В результате протеолиза последнего помимо АКТГ образуется еще и меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ). Таким образом, при первичном гипокортицизме параллельно избытку АКТГ формируется избыток МСГ, который и обуславливает наиболее яркий симптом 1-ХНН — гиперпигментацию кожи и слизистых.

В связи с тем, что продукция альдостерона корой надпочечников происходит практически независимо от эффектов АКТГ, при **вторичном гипокортицизме** вследствие недостатка АКТГ развивается дефицит одного только кортизола, а продукция альдостерона сохраняется. Именно это определяет тот факт, что вторичный гипокортицизм имеет относительно более легкое течение по сравнению с первичным.

а



б



Рис. 4.12. Гиперпигментация кожи при болезни Аддисона (а, б)

Эпидемиология

Первичный гипокортицизм встречается с частотой 40–60 новых случаев в год на 1 млн взрослого населения. Распространенность вторичного гипокортицизма неизвестна.

Клинические проявления

Основными клиническими симптомами первичного гипокортицизма (болезни Аддисона) являются:

1. Гиперпигментация кожи и слизистых. Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. Вначале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца, — лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированы (соски, мошонка, наружные половые органы) (рис. 4.12). Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация мест трения и видимых слизистых оболочек. Характерны гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей ткани, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Оттенок кожи может варьировать от дымчатого, бронзового (**бронзовая болезнь**), цвета загара, грязной кожи, вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистых оболочек губ, десен, щек, мягкого и твердого неба. Отсутствие меланодермии является достаточно серьезным доводом против диагноза 1-ХНН, тем не менее встречаются случаи так называемого «**белого аддисонизма**», когда гиперпигментация почти отсутствует. На фоне гиперпигментации у больных часто обнаруживаются беспигментные пятна (**витилиго**). Размер их колеблется от мелких, едва заметных, до крупных, с неправильными контурами, ярко выделяющихся на общем темном фоне. Витилиго характерно исключительно для 1-ХНН аутоиммунного генеза.

2. Похудение. Его выраженность колеблется от умеренного (3–6 кг) до значительного (15–25 кг), особенно при исходно избыточной массе тела.

3. Общая слабость, астения, депрессия, снижение либидо. Общая слабость прогрессирует от легкой, до полной потери работоспособности. Пациенты подавлены, вялы, неэмоциональны, раздражительны, у половины из них диагностируются депрессивные расстройства.

4. Артериальная гипотензия вначале может иметь только ортостатический характер; пациенты часто сообщают об обморочных состояниях, которые провоцируются различными стрессами. Обнаружение у пациента артериальной гипертензии — веский довод против диагноза надпочечниковой недостаточности, хотя, если 1-ХНН развилась

на фоне предшествовавшей гипертонической болезни, артериальное давление может быть нормальным.

5. Диспепсические расстройства. Наиболее часто отмечаются плохой аппетит и разлитые боли в эпигастрии, чередование поносов и запоров. При выраженной декомпенсации заболевания появляются тошнота, рвота, анорексия.

6. Пристрастие к соленой пище связано с прогрессирующей потерей натрия. В ряде случаев оно доходит до употребления соли в чистом виде.

7. Гипогликемия в виде типичных приступов практически не встречается, но может выявляться при лабораторном исследовании.

Клиническую картину **вторичного гипокортицизма** отличает отсутствие гиперпигментации и симптоматики, связанной с дефицитом альдостерона (артериальная гипотония, пристрастие к соленой пище, диспепсия). На первый план выступают такие малоспецифические симптомы, как общая слабость и приступы гипогликемий, которые описываются, как эпизоды плохого самочувствия через несколько часов после еды.

Клиническая картина **острой надпочечниковой недостаточности** (аддисонического криза) представлена комплексом симптомов, по преобладанию которых можно выделить три клинические формы:

- **Сердечно-сосудистая форма.** При этом варианте доминируют явления острой недостаточности кровообращения: бледность лица с акроцианозом, похолодание конечностей, выраженная артериальная гипотония, тахикардия, нитевидный пульс, анурия, коллапс.
- **Желудочно-кишечная форма.** По симптоматике может напоминать пищевую токсико-инфекцию или даже состояние острого живота. Преобладают боли в животе спастического характера, тошнота, неукротимая рвота, жидкий стул, метеоризм.
- **Нервно-психическая форма.** Преобладают головная боль, менингеальные симптомы, судороги, очаговая симптоматика, бред, заторможенность, ступор.

Диагностика

Первичный гипокортицизм

1. Лабораторное подтверждение гипокортицизма. Для 1-ХНН характерна гиперкалиемия, гипонатриемия, лейкопения, лимфоцитоз, сниженный уровень кортизола и альдостерона, высокий уровень АКТГ и ренина. Как указывалось, информативность определения базального уровня кортизола ограничена. В основе лабораторной

диагностики 1-ХНН лежит тест с $1\text{-}^{24}\text{АКТГ}$ (синактеном). $1\text{-}^{24}\text{АКТГ}$ вводится внутривенно в дозе 250 мкг, либо внутримышечно в дозе 500–1000 мкг (синактен-депо). В первом случае уровень кортизола оценивается через 60 минут, во втором — через 8–12 часов. Если уровень кортизола на фоне стимуляции превышает 500 нмоль/л, диагноз 1-ХНН может быть исключен.

2. Этиологическая диагностика. Маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза являются антитела к P450c21. Для адренолейкодистрофии характерно повышение в крови уровня длинноцепочечных жирных кислот (C24:0 — C26:0), а также достаточно специфичные изменения, выявляемые при МРТ головного и спинного мозга (симметричная демиелинизация, вовлекающая мозолистое тело и перивентрикулярное периокципитальное белое вещество). При 1-ХНН туберкулезного генеза практически всегда выявляются изменения со стороны легких.

Вторичный гипокортицизм

1. Лабораторное подтверждение гипокортицизма. С этой целью проводится тест с **инсулиновой гипогликемией**, которая в норме приводит к значительному выбросу АКТГ гипофизом и последующему повышению продукции кортизола. Инсулин короткого действия вводится натошак в дозе 0,1–0,2 Ед/кг; если гипогликемия не достигается, доза инсулина увеличивается. На фоне гипогликемии производится забор крови для определения уровня кортизола; если последний превышает 500 нмоль/л, НН может быть исключена. Проба противопоказана пожилым пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

2. Этиологическая диагностика. Причина вторичного гипокортицизма, как правило, очевидна по анамнестическим данным (аденома гипофиза, оперативное вмешательство на гипофизе и т.п.). При необходимости проводится МРТ гипофиза.

Дифференциальная диагностика

Другие причины меланодермии (гемохроматоз, склеродермия, хлоазма, интоксикации (мышьяк, серебро), синдром мальабсорбции, синдром Пейтца-Джегерса, похудения (тиреотоксикоз, опухоли и прочее), гипотонии, диспептических расстройств.

Лечение

Включает пожизненную заместительную терапию препаратами кортикостероидов. После постановки диагноза в большинстве случаев лечение начинается с внутримышечного или внутривенного введения гидрокортизона (100–150 мг/сут на 2–3 инъекции). Выраженный положительный эффект от терапии гидрокортизоном является важным свидетельством правильности установленного диагноза. После

стабилизации состояния пациента с 1-ХНН назначается поддерживающая терапия: комбинация препаратов с глюко- и минералокортикоидной активностью (табл. 4.6).

Табл. 4.6. Заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности

Препарат	Доза, режим приема
Глюкокортикоид	Гидрокортизон: 10–20 мг утром, 5–10 мг днем или Преднизолон: 5 мг утром, 2,5 мг днем
Минералокортикоид	Флудрокортизон: 0,05–0,1 мг утром

С целью имитации циркадианного ритма продукции кортизола $\frac{2}{3}$ дозы глюкокортикоидов обычно назначается рано утром, а $\frac{1}{3}$ дозы — в обеденное время. Адекватности проводимой терапии соответствует постепенный регресс гиперпигментации, нормальное самочувствие и артериальное давление, отсутствие отеков. При любых инфекционных заболеваниях дозу гидрокортизона необходимо увеличить в 2–3 раза; при тяжелых лихорадочных заболеваниях может понадобиться переход на инъекции гидрокортизона. Перед различными инвазивными медицинскими манипуляциями (экстракция зуба, гастроскопия и прочее) необходимо однократное введение 50–100 мг гидрокортизона. Особенность заместительной терапии **при вторичном гипокортицизме** состоит в отсутствии необходимости назначения флудрокортизона, за исключением отдельных случаев выраженной гипотонии.

Лечение **острой надпочечниковой недостаточности** базируется на следующих основных принципах:

- Регидратационная терапия: изотонический раствор в объеме 2–3 литра в первые сутки в сочетании с 10–20 % раствором глюкозы.

Массированная заместительная терапия гидрокортизоном: 100 мг в/в, затем каждые 3–4 часа по 50–100 мг в/в или в/м. По мере стабилизации состояния пациента доза снижается до поддерживающей. При отсутствии гидрокортизона, например на время доставки пациента в клинику возможно назначение эквивалентных доз преднизолона.

Симптоматическая терапия сопутствующих заболеваний, вызвавших декомпенсацию ХНН (чаще всего — антибактериальная терапия инфекционных заболеваний).

Прогноз

Продолжительность и качество жизни пациентов, ориентированных в своем заболевании, которые при необходимости могут адекватно изменять дозу глюкокортикоидов при сопутствующих заболеваниях, у которых отсутствуют явления передозировки кортикостероидами, мало отличаются от обычных. Прогноз ухудшается при развитии сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Прогноз при аденолейкодистрофии плохой и определяется скоростью демиелинизирующего процесса в ЦНС, а не гипокортицизмом. Летальность от острой надпочечниковой недостаточности может достигать 40–50 %.

4.6. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, аденогенитальный синдром) — группа аутосомно-рецессивно наследуемых нарушений синтеза кортикостероидов. Более чем 90 % всех случаев ВДКН обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы (P450c21). Остальные формы ВДКН встречаются казуистически редко.

Табл. 4.7. Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит P450c21)

Этиология	Мутация гена P450c21, аутосомно-рецессивное наследование
Патогенез	Снижение продукции кортизола и альдостерона, гиперпродукция АКТГ и надпочечниковых андрогенов
Эпидемиология	Распространенность классических вариантов среди европейцев составляет примерно 1 на 14000 новорожденных; значительно выше среди отдельных наций
Основные клинические проявления	Сольтеряющая форма: женский псевдогермафродитизм, преждевременное половое развитие у мальчиков в сочетании с явлениями надпочечниковой недостаточности (обезвоживание, гипотония, электролитные нарушения). Простая вирильная форма: аналогично, но надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона) отсутствует Постпубертатная (неклассическая) форма: гирсутизм, акне, олигоменорея, бесплодие

Окончание табл. 4.7

Диагностика	17-гидроксипрогестерон (17-ОНРg)↑, ДЭА↑, андростендион↑, АКТГ↑, ренин↑, Na↓, K↑; тест с ¹⁻²⁴ АКТГ с определением уровня 17-ОНРg. В ряде стран проводится неонатальный скрининг
Дифференциальная диагностика	Андрогенпродуцирующие опухоли гонад и надпочечников, преждевременное половое созревание другого генеза, синдром поликистозных яичников, физиологическое повышение уровня 17-ОНРg (беременность)
Лечение	При классических формах: заместительная терапия глюкокортикоидами, при сольтеряющей — в комбинации с флудрокортизоном. При постпубертатной форме лечение назначается при косметических дефектах (акне, гирсутизм) и снижении фертильности: 0,25–0,5 мг дексаметазона на ночь и/или антиандрогены (ципротерон)
Прогноз	При классических формах благоприятен как в плане психосоциальной адаптации, так и фертильности при своевременной диагностике, адекватной заместительной терапии, своевременном проведении пластики наружных гениталий

Этиология

Ген фермента P450c21 расположен на коротком плече хромосомы 6. Существует два гена — активный ген CYP21-B, кодирующий P450c21, и неактивный псевдоген CYP21-A. Эти гены в значительной мере гомологичны. Наличие рядом с кодирующим геном гомологичной ДНК-последовательности зачастую ведет к нарушениям спаривания в мейозе и как следствие этого — к конверсии генов (перемещение фрагмента активного гена на псевдоген), либо к делеции части смыслового гена. В обоих случаях функция активного гена нарушается. На хромосоме 6 рядом с генами CYP21 находятся гены HLA, которые наследуются кодоминантно, в результате чего у всех гомозиготных sibсов будет определяться идентичный HLA-гаплотип.



Рис. 4.13. Схема патогенеза врожденной дисфункции коры надпочечников при дефиците P450c21

Патогенез

Патогенетической сущностью ВДКН является угнетение выработки одних кортикостероидов при одновременном увеличении выработки других вследствие дефицита того или иного фермента, обеспечивающего один из этапов стероидогенеза. В результате дефицита P450c21 нарушается процесс перехода 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в дезоксикортикостерон (рис. 4.13).

Таким образом, в зависимости от выраженности дефицита фермента развивается дефицит кортизола и альдостерона. Дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи стимулирует продукцию АКТГ, воздействие которого на кору надпочечника приводит к ее гиперплазии и стимуляции синтеза кортикостероидов «выше блока», т.е. стероидогенез смещается в сторону синтеза избытка андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечниково-го генеза. Клинический фенотип определяется степенью активности мутировавшего гена CYP21-B. При ее полной утрате развивается сольтеряющий вариант синдрома, при котором нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При сохранении умеренной активности фермента минералокортикоидная недостаточность не развивается в связи с тем, что физиологическая потребность в альдостероне примерно в 200 раз ниже, чем в кортизоле. Выделяют 3 варианта дефицита P450c21:

- дефицит P450c21 с сольтеряющим синдромом;
- простая вирильная форма (неполный дефицит P450c21);
- неклассическая форма (постпубертатная).

Эпидемиология

Распространенность ВДКН значительно варьирует среди разных национальностей. Среди представителей европейской расы распространенность классических вариантов (сольтеряющий и простой) дефицита P450c21 составляет примерно 1 на 14000 новорожденных. Значительно выше этот показатель у евреев (неклассическая



Рис. 4.14. Наружные половые органы у девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (выраженная гипертрофия клитора)

гермафродитизм). Выраженность изменений варьирует от простой гипертрофии клитора до полной маскулинизации гениталий: пенисообразный клитор с экстензией отверстия уретры на его головку (рис. 4.14). Строение внутренних гениталий у плодов с женским генотипом при ВДКН всегда нормальное. У мальчиков отмечаются увеличение размеров пениса и гиперпигментация мошонки. При отсутствии лечения в постнатальном периоде происходит быстрое прогрессирование вирилизации. Быстро закрываются зоны роста костей, в результате чего у взрослых больных, как правило, отмечается низкорослость. У девочек при отсутствии лечения определяется первичная аменорея, связанная с подавлением гипофизарно-яичниковой системы избытком андрогенов.

2. Надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона и кортизола) проявляется такими симптомами, как вялое сосание, рвота, обезвоживание, метаболический ацидоз, нарастающая адинамия. Развиваются

форма дефицита P450c21 — до 19 % евреев Ашкенази). Среди эскимосов Аляски распространенность классических форм дефицита P450c21 составляет 1 на 282 новорожденных.

Клинические проявления

Сольтеряющая форма дефицита P450c21

1. Избыток андрогенов, начиная с ранних стадий развития плода, у новорожденных девочек обуславливает интерсексуальное строение наружных гениталий (*женский псевдо-*

характерные для НН электролитные изменения и дегидратация. Указанные симптомы в большинстве случаев манифестируют между 2-й и 3-й неделей после рождения ребенка. Одним из проявлений дефицита глюкокортикоидов является прогрессирующая гиперпигментация.

Простая вирильная форма дефицита P450c21 развивается вследствие умеренного дефицита фермента, при этом сольтеряющий синдром (надпочечниковая недостаточность) не развивается. Но выраженный избыток андрогенов, начиная с внутриутробного периода, обуславливает описанные выше проявления вирилизации.

Неклассическая (постпубертатная) форма дефицита P450c21

Пренатальная вирилизация наружных гениталий и признаки надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Клиническая картина значительно варьирует. Чаще всего эта форма синдрома диагностируется у женщин репродуктивного возраста при целенаправленном обследовании по поводу олигоменореи (50 % пациенток), бесплодия, гирсутизма (82 %), акне (25 %). В ряде случаев какие-либо клинические проявления и снижение фертильности практически отсутствуют.

Диагностика

Основным маркером дефицита P450c21 является высокий уровень предшественника кортизола — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНРg). В норме он не превышает 5 нмоль/л. Уровень 17-ОНРg более 15 нмоль/л подтверждает дефицит P450c21. У большинства пациентов с классическими формами ВДКН уровень 17-ОНРg превышает 45 нмоль/л. При пограничном уровне 17-ОНРg (5–15 нмоль/л) показано проведение теста с $^{1-24}$ АКТГ (синактен), при этом диагноз постпубертатной формы будет подтвержден только в 20 % случаев. В основном он используется для диагностики неклассической формы дефицита P450c21. Если после введения $^{1-24}$ АКТГ уровень 17-ОНРg не превышает 30 нмоль/л, диагноз ВДКН вследствие дефицита P450c21 может быть исключен.

Кроме того, для дефицита P450c21 характерно повышение уровня ДЭА-С и андростендиона. Для сольтеряющей формы типично повышение уровня ренина плазмы, что отражает дефицит альдостерона и дегидратацию. При классических формах наряду с этим повышен уровень АКТГ.

В ряде стран, включая Российскую Федерацию, осуществляется неонатальный скрининг ВДКН вследствие дефицита P450c21.

Дифференциальная диагностика

Простой вирильный вариант синдрома необходимо дифференцировать от андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников и гонад, идиопатического преждевременного полового созревания у мальчиков. Сольтеряющий синдром при дефиците P450c21 необходимо дифференцировать от редких вариантов ВДКН, псевдогиперальдостеронизма и ряда других состояний.

Наиболее частой дифференциально-диагностической проблемой является интерпретация **погранично повышенного уровня 17-ОНРg**. Поскольку 17-ОНРg частично продуцируется желтым телом, его уровень может быть несколько повышен во второй фазе менструального цикла и почти всегда во время беременности. Наряду с этим во время беременности, как правило, несколько повышен уровень общего тестостерона и других андрогенов, что может приводить к гипердиагностике неклассической формы ВДКН.

Лечение

При **классических формах** детям назначается таблетированный гидрокортизон в суточной дозе 15–20 мг/м² поверхности тела или преднизолон 5 мг/м². Доза разбивается на 2 приема: 1/3 дозы утром, 2/3 дозы на ночь для максимального подавления продукции АКТГ гипофизом. При сольтеряющей форме дополнительно необходимо назначение флудрокортизона (50–200 мкг/сут). При тяжелых сопутствующих заболеваниях и оперативных вмешательствах дозу глюкокортикоидов необходимо увеличить. При поздней постановке диагноза вирильной формы ВДКН у лиц с генетически женским полом могут понадобиться хирургические вмешательства для пластики наружных гениталий.

Постпубертатная (неклассическая) форма ВДКН вследствие дефицита P450c21 требует терапии только при наличии выраженных косметических проблем (гирсутизм, акне) или при снижении фертильности. Обычно назначается 0,25–0,5 мг дексаметазона или 2,5–5 мг преднизолона на ночь. Гирсутизм и акне могут даже более эффективно корректироваться при помощи антиандрогенов (ципротерон), как правило, с эстрогенами в составе оральных контрацептивов. Мужчинам с неклассической формой дефицита P450c21 лечение не требуется.

Прогноз

При классических формах в полной мере зависит от своевременности постановки диагноза (предотвращает развитие выраженных наруше-

ний строения наружных гениталий у девочек) и качества проводимой заместительной терапии, а также своевременности проведения пластических операций на наружных гениталиях. Сохраняющаяся гиперандрогения или, наоборот, передозировка кортикостероидами способствует тому, что большинство пациентов остаются небольшого роста, что наряду с возможными косметическими дефектами (маскулинизация фигуры у женщин) нарушает психосоциальную адаптацию. При адекватном лечении у женщин с классическими формами ВДКН (в том числе и сольтеряющей) возможно наступление и нормальное вынашивание беременности.

4.7. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гиперальдостеронизм представляет собой избыток альдостерона в организме, который может иметь первичный и вторичный генез. **Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)** — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона, проявляющийся низкорениновой артериальной гипертензией в сочетании с гипокалиемией. Его наиболее частой причиной является альдостеронпродуцирующая опухоль надпочечника (синдром Конна) (табл. 4.15). Впервые артериальная гипертензия (АГ), сопровождающаяся гиперпродукцией альдостерона в сочетании с опухолью коры надпочечников, была описана Джеромом Конном в 1954 г.

Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) представляет собой повышение уровня альдостерона, развивающееся в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при различных нарушениях водно-электролитного обмена, обусловленное повышением продукции ренина.

Этиология

Наиболее частой причиной ПГА является одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (табл. 4.16). Опухоль чаще имеет небольшие размеры — до 3 см в диаметре. Злокачественные альдостеромы встречаются исключительно редко. **Идиопатический первичный гиперальдостеронизм** характеризуется неопухоловой двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников с микро- или макронодулярными изменениями или без таковых; его причина также неизвестна.

Патогенез

При ПГА избыток альдостерона воздействует на дистальный отдел нефрона и способствует задержке натрия и потере калия. В результате происходит задержка в организме жидкости, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и артериальная гипертензия. Увеличение ОЦК приводит к подавлению продукции ренина почкой. Выраженная и длительная гипокалиемия приводит к дистрофическим изменениям почечных канальцев (калипеническая почка). У пациентов с ПГА помимо риска развития осложнений обусловленных артериальной гипертензией, развивается специфическое для гиперальдостеронизма осложнение — альдостерониндуцированной гипертрофия миокарда.

Табл. 4.15. Первичный гиперальдостеронизм

Этиология	Альдостерома — 70 %, двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм) — 30 %
Патогенез	Задержка натрия и выделение калия благодаря влиянию избытка альдостерона на почки. В результате развиваются артериальная гипертензия и гипокалиемия
Эпидемиология	1–2 % всех случаев артериальной гипертензии; альдостерома — 1 % всех случайно выявленных объемных образований надпочечников; в 2 раза чаще у женщин
Основные клинические проявления	Артериальная гипертензия, редко — осложнения гипокалиемии (мышечная слабость, судороги, полиурия, никтурия)
Диагностика	Ренин↓, альдостерон↑, высокое соотношение альдостерон/ренин, ортостатическая проба, КТ (МРТ) надпочечников, селективная катетеризация надпочечниковых вен
Дифференциальная диагностика	Унилатеральный (альдостерома) и двусторонний (идиопатический гиперальдостеронизм) процесс, эссенциальная гипертензия, вторичный гиперальдостеронизм (ренин↑, альдостерон↑)

Окончание табл. 4.15

Лечение	При альдостероме — адреналэктомия, при идиопатическом гиперальдостеронизме — верошпирон в сочетании с другими гипотензивными препаратами
Прогноз	После адреналэктомии по поводу альдостеромы артериальное давление и уровень калия нормализуются у 70–80 %

При ВГА повышение продукции альдостерона является вторичным и компенсаторным изменением в ответ на снижение объема почечного кровотока любого генеза. Это происходит при стенозе почечной артерии, при нарушении кровообращения в большом круге при сердечной недостаточности (застойная почка), при снижении ОЦК на фоне терапии мочегонными и при многих других состояниях.

Табл. 4.16. Этиология гиперальдостеронизма

Гиперальдостеронизм	Этиология	%
Первичный	Альдострон-продуцирующая аденома (синдром Конна)	70 %
	Двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны (идиопатический гиперальдостеронизм)	30 %
	Редкие формы (односторонняя гиперплазия клубочковой зоны, глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм, альдостеронпродуцирующая карцинома)	
Вторичный	Стеноз почечной артерии	
	Застойная сердечная недостаточность	
	Нефротический синдром	
	Терапия мочегонными	

Эпидемиология

ПГА диагностируется у 1–2 % лиц с артериальной гипертензией (АГ). Около 1 % случайно выявленных объемных образований надпочечников является альдостеромами (инциденталомами). Альдостеромы

в 2 раза чаще выявляются у женщин. Распространенность ВГА неизвестна, но она многократно выше, чем ПГА.

Клинические проявления

Первичный гиперальдостеронизм

1. Артериальная гипертензия, как правило, умеренной тяжести, при этом часто резистентная к стандартной гипотензивной терапии.

2. Осложнения гипокалиемии встречаются редко: мышечная слабость, судороги, парестезии; тяжелая гипокалиемия может осложниться дистрофическими изменениями почек, клинически проявляющимися полиурией и никтурией (гипокалиемический нефрогенный несахарный диабет).

Вторичный гиперальдостеронизм не имеет специфических клинических проявлений, поскольку является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях, при этом характерные для ПГА электролитные изменения при нем никогда не развиваются.

Диагностика

Основным показанием для обследования пациента на предмет ПГА является **артериальная гипертензия в сочетании с гипокалиемией**. Следует иметь в виду, что в ряде случаев уровень калия при ПГА не опускается ниже 3,5–3,6 ммоль/л. Другими показаниями для обследования являются артериальная гипертензия резистентная к обычной гипотензивной терапии и/или у лиц моложе 40 лет. В основе диагностики ПГА лежит определение уровня альдостерона и ренина и расчет их соотношения. Для ПГА характерны **высокий уровень альдостерона, низкий уровень активности ренина плазмы (АРП)** и, что наиболее важно, высокое соотношение альдостерон/ренин. В зависимости от того, в каких единицах изменяется уровень гормонов, **соотношение альдостерон/ренин** при ПГА превышает критическое значение, приведенное ниже:

$$\frac{\text{альдостерон (нг/дл)}}{\text{ренин (нг/мл/час)}} > 50$$

$$\frac{\text{альдостерон (пмоль/л)}}{\text{ренин (нг/мл/час)}} > 1400$$

$$\frac{\text{альдостерон (пг/мл)}}{\text{ренин (нг/мл/час)}} > 140$$

Для правильного определения уровня АРП необходимо строгое соблюдение правил забора крови: кровь набирается в пробирку с антикоагулянтом, плазма отделяется центрифугированием. До проведения анализа пациенту за несколько недель необходимо отменить ингибиторы АПФ, диуретики, β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов; верошпирон (спиронолактон) необходимо отменить минимум за 6 недель.

Если соотношение альдостерон/АРП превышает указанный пороговый уровень, пациенту показано проведение **маршевой (ортостатической) пробы**. Она основана на том, что в норме утром после ночного пребывания в горизонтальном положении уровень альдостерона и АРП до перехода в вертикальное положение примерно на 30 % ниже. Первый забор крови для определения уровня альдостерона и АРП проводится в 8 часов утра, в постели до вставания. После этого пациенту предлагается 3–4 часа находиться в вертикальном положении; затем кровь берется повторно. При ПГА, развившемся в результате гиперсекреции альдостерона автономной альдостеронсекретирующей аденомой, уровень АРП снижен исходно, и не повышается после ортостатической нагрузки. Уровень альдостерона при этом исходно повышен и не повышается как в норме, а наоборот снижается. Это объясняется тем, что при утрате зависимости секреции альдостерона от уровня ангиотензина II его продукция начинает подчиняться циркадному ритму секреции АКТГ, для которого характерно снижение секреции к полудню.

Следующим этапом диагностики является **визуализация надпочечников** при помощи КТ или МРТ. Альдостерома визуализируется как объемное образование одного из надпочечников небольшого размера. При идиопатическом ПГА надпочечники не изменены, либо имеются мелкоузелковые образования. При сложностях с латерализацией поражения, например, при выявлении объемных образований в обоих надпочечниках, показано проведение **катетеризация надпочечниковых вен** с определением и сравнением уровня альдостерона и кортизола слева и справа.

ВГА не является самостоятельным заболеванием и не требует целенаправленного выявления.

Дифференциальная диагностика

1. Эссенциальная и другие симптоматические артериальные гипертензии.

2. Дифференцировать ПГА и ВГА позволяет определение активности ренина плазмы и ортостатическая проба.

3. Наибольшие сложности возникают с дифференцировкой одностороннего (альдостерома) и двустороннего (идиопатический ПГА) процесса. Даже если в одном из надпочечников при КТ определяется солитарное объемное образование, это еще не значит, что речь идет об альдостероме. Это может оказаться гормонально-неактивное объемное образование в сочетании с идиопатической гиперплазией коры обоих надпочечников, в связи с чем удаление надпочечника с образованием будет неэффективно. Помочь в диагностике может селективная катетеризация надпочечниковых вен.

Лечение

При альдостероме показана адреналэктомия. При идиопатическом ПГА (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников) лечение консервативное: назначается верошпирон (200–400 мг в день) в комбинации с другими препаратами: ингибиторами АПФ, антагонистами кальциевых каналов.

Прогноз

После адреналэктомии по поводу альдостеромы артериальное давление и уровень калия нормализуются у 70–80 % пациентов, у которых не успели развиться необратимые изменения в почках.

4.8. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (от *phaios* — темный, бурый; *chromos* — хром) — опухоль мозгового вещества надпочечников или экстраадреналовой хромаффинной ткани, секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин), клинически проявляющаяся злокачественной артериальной гипертензией (АГ) кризового течения (табл. 4.17).

Этиология

Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и симпатической нервной системы имеют общее эмбриональное происхождение — они формируются из клеток гребешка нервной трубки. Помимо мозгового вещества надпочечников хромаффинные клетки в больших количествах обнаруживаются в симпатических ганглиях и многочисленных повсеместно расположенных хромаффинных тельцах.

Табл. 4.17. Феохромоцитома

Этиология	Опухоль мозгового вещества надпочечников (90 %; в 10 % — двусторонняя) или экстраадреналовой хромаффинной ткани (симпатические ганглии). В 10 % — в рамках синдрома МЭН-2 (п. 9.2.2), в 10 % — злокачественная
Патогенез	Гиперсекреция опухолью адреналина и норадреналина
Эпидемиология	Обуславливает менее 0,1 % случаев артериальной гипертензии, в возрасте 30–50 лет — 1 %. Распространенность — от 1 на 10 тыс. до 1 на 200 тыс. населения, а заболеваемость — 1 случай на 1,5–2 млн человек в год
Основные клинические проявления	Артериальная гипертензия (в типичных случаях — кризового течения), ортостатическая гипотензия, сердцебиения, диспноэ, болевые ощущения различной локализации (в груди, животе), потливость, ощущение жара, беспокойство, тошнота, запоры, головная боль, парестезии, нарушения зрения. Осложнения: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, отек легких, нарушение мозгового кровообращения, гипертензионная энцефалопатия, нарушение толерантности к углеводам
Диагностика	1. Лабораторная диагностика: определение уровня свободных метанефринов (метанефрин и норметанефрин) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче. Менее информативно определение экскреции конечного метаболита катехоламинов — ванилил-миндальной кислоты (ВМК) и катехоламинов с мочой 2. КТ (МРТ) надпочечников 3. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином 4. Скрининговое исследование на синдром МЭН-2 (уровень кальцитонина и кальция крови)

Окончание табл. 4.17

Дифференциальная диагностика	Эссенциальная гипертензия кризового течения, тиреотоксикоз, панические атаки (симптоад-реналовые кризы), истерический невроз, нейроциркуляторная дистония, инциденталомы надпочечника
Лечение	Адреналэктомия. В предоперационном периоде — комбинированная терапия α - и β -адреноблокаторами
Прогноз	Смертность в специализированных учреждениях составляет 1–4 %. После адреналэктомии 5-летняя выживаемость >95 %. Рецидивы <10 % (появление опухоли в контралатеральном надпочечнике)

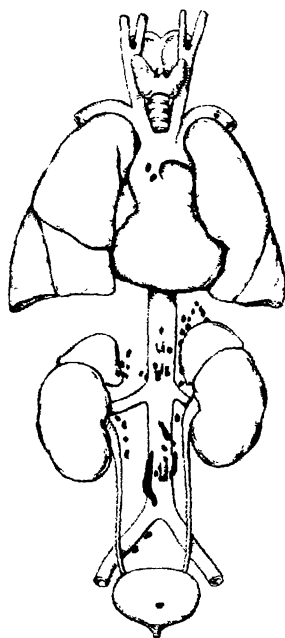


Рис. 4.15. Возможные варианты локализации феохромоцитом

Крупные скопления хромаффинных клеток расположены в области бифуркации аорты и подвздошных вен (орган Цуреккандля). Все эти структуры могут стать источником вненадпочечниковых феохромоцитом (рис. 4.15).

Феохромоцитому называют «опухолью 10 %», поскольку 10 % опухолей локализуется вне надпочечника (соответственно, 90 % — в одном из надпочечников), 10 % феохромоцитом — злокачественны, 10 % феохромоцитом — двусторонние (опухоли определяются в обоих надпочечниках), 10 % феохромоцитом встречаются в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа (МЭН-2) (см. п. 9.2.2). Этиология спорадически встречающихся феохромоцитом неизвестна. При феохромоцитоме в рамках МЭН-2 выявляется мутация RET-протоонкогена на хромосоме 10.

Патогенез

Связан с выраженным избытком в организме катехоламинов (адреналина и/или норадреналина), которые, воздействуя на адренорецепторы, вызывают соответствующую симптоматику и изменения. Продукция катехоламинов опухолью может происходить в постоянном или, наиболее часто, в импульсном режиме, что определяет кризовый характер АГ. Выброс катехоламинов опухолью может провоцироваться различными внешними воздействиями: физическая нагрузка, эмоциональная травма, перемена позы, медицинские манипуляции и прочее. В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые часто носят фатальный характер, важную роль играет гиперкатехоламинемия (токсическая катехоламинотическая кардиомиопатия или катехоламиновые некрозы миокарда).

Эпидемиология

Является редким заболеванием. С феохромоцитомой связано менее 0,1 % случаев артериальной гипертензии, а среди лиц с гипертензией в возрасте 30–50 лет — 1 %. Распространенность составляет по разным данным от 1 на 10 тыс. до 1 на 200 тыс. населения, а заболеваемость — 1 случай на 1,5–2 млн. человек в год. На 100 тыс. аутопсий феохромоцитомы выявляется в 20–150 наблюдениях. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще феохромоцитомы выявляются у лиц 30–50 лет, несколько чаще у женщин.

Клинические проявления

1. Артериальная гипертензия может быть постоянной, но чаще носит кризовый характер, при этом АД зачастую достигает очень высокого уровня (систолическое более 250 мм Нг). АГ часто сочетается с ортостатической гипотензией в межприступном периоде. Характерны сердцебиения, диспноэ, болевые ощущения различной локализации (в груди, животе)

2. Общие симптомы: потливость, ощущение жара, беспокойство, тошнота, запоры.

3. Неврологические проявления: головная боль, парестезии, нарушения зрения. Зачастую приступы протекают по типу панических атак с выраженным психомоторным возбуждением (симпато-адреналовый криз).

4. Злокачественные феохромоцитомы помимо гиперпродукции катехоламинов характеризуются инвазивным ростом и метастазированием (лимфатические узлы, кости, печень, средостение).

5. Осложнениями феохромоцитомы являются сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, отек легких, нарушение мозгового кровообращения, гипертензионная энцефалопатия, нарушение толерантности к углеводам. При отсутствии своевременного лечения пациенты практически неизбежно погибают во время феохромоцитомного криза при явлениях сердечной недостаточности и неуправляемой гемодинамики (тяжелая гипертензия с последующим падением АД, резистентным к адrenomиметикам).

Диагностика

I. Лабораторная диагностика

Определение уровня катехоламинов в крови для диагностики феохромоцитомы неинформативно.

Наибольшую диагностическую ценность имеет определение уровня промежуточных продуктов метаболизма катехоламинов: свободных **метанефринов** (метанефрин и норметанефрин) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче.

Менее информативным, но традиционно широко используемым является определение экскреции конечного метаболита катехоламинов — ванилилминдальной кислоты (ВМК) и свободных катехоламинов с мочой, при этом концентрация ВМК может исследоваться в суточной моче, либо в моче, собранной через несколько часов после гипертонического криза.

II. Топическая диагностика

КТ (МРТ) надпочечников является весьма информативным исследованием, поскольку 90 % феохромоцитом имеет надпочечниковую локализацию. Наибольшие сложности возникают при диагностике вненадпочечниковых феохромоцитом. При неясной локализации опухоли проводится УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон, КТ грудной клетки.

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) — наиболее ценное исследование в топической диагностике вненадпочечниковых феохромоцитом. МЙБГ концентрируется в клетках хромаффинной ткани, при этом нормальная надпочечниковая ткань редко поглощает изотоп, но его поглощают 90 % феохромоцитом.

III. Скрининговое исследование на предмет сопутствующей патологии, в первую очередь медуллярного рака щитовидной железы и гиперпаратиреоза (синдром МЭН-2, см. п. 9.2.2): определение уровня кальцитонина и кальция крови.

Дифференциальная диагностика

Эссенциальная гипертензия кризового течения, тиреотоксикоз, панические атаки (симптоадреналовые кризы), истерический невроз, нейроциркуляторная дистония, инциденталома надпочечника (с артериальной гипертензией или без нее).

Лечение

Открытая или эндоскопическая адреналэктомия. После постановки диагноза и в рамках предоперационной подготовки пациенты должны получать комбинированную терапию, состоящую из α -адренолокаторов (доксазозин, феноксibenзамин, празозин) и β -адреноблокаторов (пропранолол).

Прогноз

Смертность в специализированных хирургических учреждениях составляет 1–4 %. После адреналэктомии по поводу феохромоцитомы 5-летняя выживаемость превышает 95 %. Частота рецидивов не превышает 10 %, при этом речь идет о появлении опухоли в контралатеральном надпочечнике. Пятилетняя выживаемость при злокачественной феохромоцитоме составляет около 40 %.

4.9. ИНЦИДЕНТАЛОМА (СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННОЕ ОБЪЕМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ)

Инциденталома (англ. *incidental* — внезапный, случайный) — случайно выявленное объемное образование надпочечника, не имеющее клинических проявлений (табл. 4.18).

Этиология

Надпочечники локализуются в области, которая очень часто визуализируется при КТ, МРТ и УЗИ, которые выполняются по многочисленным показаниям с целью диагностики заболеваний других органов. При этом объемные образования надпочечников, не имеющие каких-либо проявлений, оказываются случайной находкой.

Табл. 4.18. Инциденталом надпочечника

Этиология	В 98 % случаев — гормонально-неактивные доброкачественные образования. Злокачественные опухоли — < 1 % случаев, гормонально-активные — < 2 % случаев
Патогенез	В подавляющем большинстве случаев не имеют патологического значения (за исключением злокачественных и гормонально-активных образований)
Эпидемиология	5 % в общей популяции (до 10 % по данным аутопсий)
Основные клинические проявления	Отсутствуют; часто встречается сопутствующая патология, которая потенциально может быть связана с гормональной активностью образования (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и прочее)
Диагностика	1. Малая дексаметазоновая проба 2. Калий, натрий сыворотки; при артериальной гипертензии — ренин, альдостерон 3. Метанефрины (экскреция катехоламинов и ВМК) 4. КТ (МРТ) при гормонально-неактивных образованиях диаметром < 4 см с интервалом в 6, 12, 24 месяца
Дифференциальная диагностика	Гормонально-активные и злокачественные образования
Лечение	Показания к адреналэктомии: — гормональная активность; — диаметр > 5 см (строго при диаметре > 6 см); — прогрессирующий рост объемного образования. В остальных случаях — динамическое наблюдение (КТ, МРТ) с интервалом в 6, 12, 24 месяца
Прогноз	В подавляющем большинстве случаев благоприятный

В 98 % случаев речь идет о гормонально-неактивных доброкачественных образованиях. Злокачественные опухоли встречаются менее чем в 1 % случаев, гормонально-активные — менее чем в 2 % случаев (табл. 4.19).

Патогенез

Подавляющее большинство инциденталом не имеет патологического значения для организма. Исключение составляют злокачественные и гормонально-активные опухоли.

Табл. 4.19. Морфология инциденталом надпочечника

Морфология и гормональная активность	%
Горморально-неактивная опухоль	85 %
Киста	10 %
Мислолипома	
Псевдонадпочечниковые образования	
Злокачественная опухоль	1 %
Метастазы в надпочечник	1 %
Гормонально-активная опухоль (феохромоцитома, кортикостерома, альдостерома)	2 %

Эпидемиология

В общей популяции распространенность инциденталом надпочечника составляет около 5 %, а по данным аутопсий достигает 10 %.

Клинические проявления

Отсутствуют, хотя у многих пациентов инциденталомам сопутствует патология, которая потенциально может быть связана с гормональной активностью образования (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и прочее).

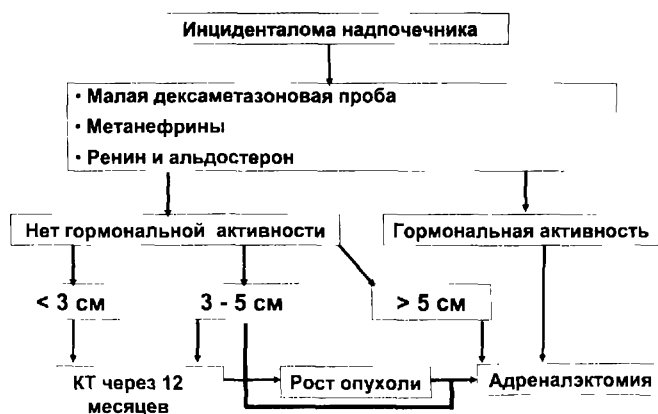


Рис. 4.16. Алгоритм диагностики и лечения при инциденталом надпочечника

Диагностика

Целью диагностического поиска является исключение гормональной активности и злокачественного характера образования (рис. 4.16).

С этой целью проводят:

- малую дексаметазоновую пробу (альтернатива — определение сточной экскреции кортизола с мочой);
- определение уровня калия и натрия сыворотки, а при сопутствующей артериальной гипертензии — уровня ренина и альдостерона;
- определение уровня метанефринов (альтернатива — экскреция катехоламинов и ВМК);
- динамическое наблюдение (КТ или МРТ) при гормонально-неактивных образованиях диаметром менее 5 см с интервалом в 6, затем 12 и далее 24 месяца.

Дифференциальная диагностика

Злокачественные и гормонально-активные опухоли.

Лечение

Оперативное лечение (открытая или эндоскопическая адреналэктомия) показано в следующих ситуациях:

- Гормонально-активное образование.
Объемное образование более 5 см в диаметре; при образованиях более 6 см показания достаточно строгие из-за повышенного риска злокачественности.
Прогрессирующий рост объемного образования по данным динамического наблюдения.

В остальных случаях показано динамическое наблюдение с проведением КТ (МРТ) надпочечников с интервалом в 6, 12, а затем 24 месяца.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев благоприятный.

Глава 5

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛА

5.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Яичник (ovarium, oophoron) — парный орган женской репродуктивной системы и одновременно железа внутренней секреции (рис. 5.1). Масса яичника в норме не превышает 5–8 г, размеры составляют 2,5–5,5 см в длину, 1,5–3,0 см в ширину и до 2 см в толщину. Яичник состоит из двух слоев: коркового вещества, покрытого белочной оболочкой, и мозгового. Корковое вещество образовано фолликулами различной степени зрелости.

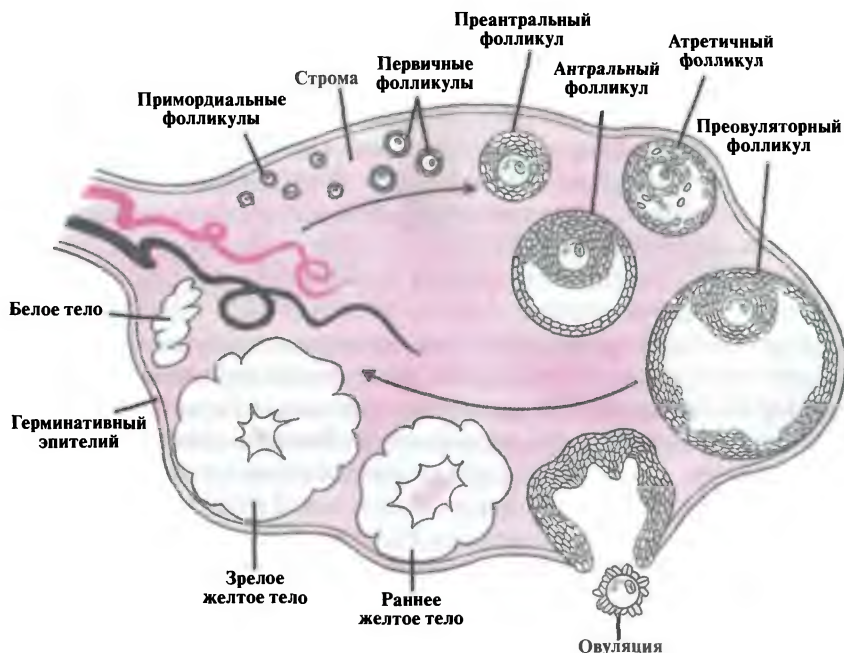


Рис. 5.1. Яичник: процессы, происходящие в течение овуляторного цикла

Основными *стероидными* гормонами, секретируемыми яичниками, являются *эстрогены* и *прогестерон*, а также *андрогены*. Эстрогены представлены эстрадиолом, эстроном и эстриолом. Эстрадиол (E2) секретируется преимущественно клетками гранулезы. Эстрон (E1) образуется путем периферической ароматизации эстрадиола; эстриол (E3) синтезируется яичниками в следовых количествах; основным источником эстриола является гидроксилирование эстрадиола и эстрона в печени. Основным прогестагенным гормоном (прогестинном) является **прогестерон**, который секретируется преимущественно желтым телом. Основным яичниковым андрогеном, который секретируется клетками теки, является андростендион. В норме большая часть андрогенов в женском организме имеет надпочечниковое происхождение.

Исходными соединениями для синтеза эстрогенов и прогестерона является холестерин. Биосинтез половых гормонов происходит аналогично биосинтезу кортикостероидов. Стероидные гормоны яичников так же, как и надпочечников, практически не накапливаются в клетках, а секретируются в процессе синтеза. В кровеносном русле значительная часть стероидов связывается с транспортными белками: эстрогены — с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), прогестерон — с кортизолсвязывающим глобулином (транскортином). Механизм действия эстрогенов, прогестинов и андрогенов аналогичен таковому у других стероидных гормонов. Основными метаболитами эстрогенов являются катехолэстрогены (2-оксиэстрон, 2-метоксиэстрон, 17-эпистриол), обладающие слабой эстрогенной активностью; основным метаболитом прогестерона является прегнандиол.

До начала пубертатного периода в яичниках происходит независимый от гонадотропинов очень медленный рост первичных фолликулов. Дальнейшее развитие зрелых фолликулов возможно лишь под действием гормонов гипофиза: **фолликулостимулирующего (ФСГ)** и **лютеинизирующего (ЛГ)**, продукция которых, в свою очередь, регулируется гонадолиберином гипоталамуса. В **овариальном цикле** различают две фазы — фолликулярную и лютеиновую, которые разделены двумя событиями — овуляцией и менструацией (рис. 5.2).

В **фолликулярной фазе** секреция ФСГ гипофизом стимулирует процессы роста и развития первичных фолликулов, а также выработку эстрогенов клетками фолликулярного эпителия. Преовуляторный выброс гонадотропинов определяет сам процесс овуляции. Овуляторный выброс ЛГ и в меньшей степени ФСГ обусловлен sensi-

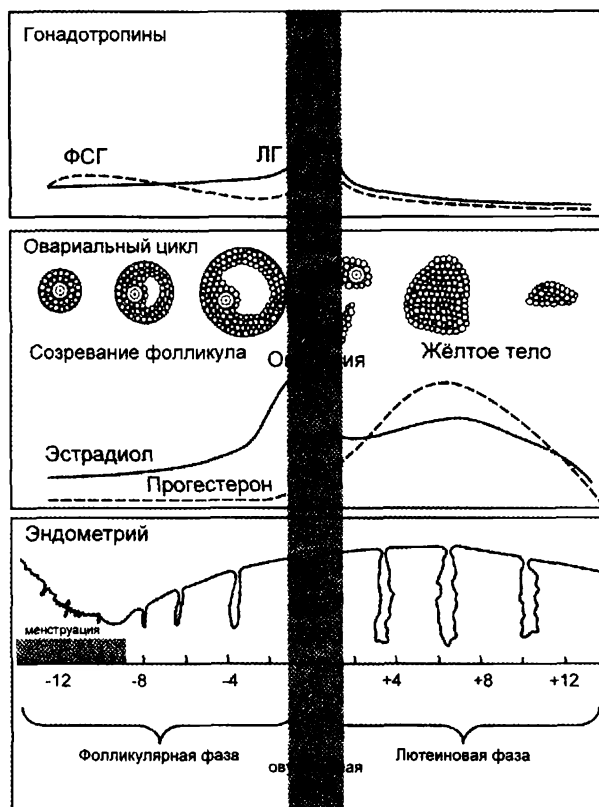


Рис. 5.2. Циклические изменения в репродуктивной системе у женщины на протяжении менструального цикла

билизацией гипофиза к действию гонадолиберина и связан с резким падением уровня эстрадиола в течение 24 ч, предшествующих овуляции, а также с существованием механизма положительной обратной связи сверхвысоких концентраций эстрогенов и уровня ЛГ.

Под влиянием овуляторного увеличения уровня ЛГ происходит формирование желтого тела, которое начинает продуцировать прогестерон. Последний ингибирует рост и развитие новых фолликулов, а также участвует в подготовке эндометрия к внедрению оплодотворенной яйцеклетки. Плато сывороточной концентрации прогестерона соответствует плато ректальной (базальной) температуры ($37,2\text{--}37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), что лежит в основе одного из методов диагности-

ки произошедшей овуляции. Если в дальнейшем оплодотворение не происходит, через 10–12 дней наступает регресс желтого тела, если же оплодотворенная яйцеклетка внедрилась в эндометрий и образующаяся бластула стала синтезировать **хорионический гонадотропин (ХГ)**, желтое тело становится желтым телом беременности.

Длительность овариального (менструального) цикла в норме варьирует от 21 до 35 дней. Самым распространенным считается 28-дневный цикл, существующий в течение длительного времени только у 30–40 % женщин. В менструальном цикле различают три периода, или фазы: менструальная (фаза десквамации эндометрия), которой заканчивается предыдущий цикл, постменструальная (фаза пролиферации эндометрия), предменструальная (функциональная, или секреторная фаза). Границей между двумя последними фазами является овуляция. Отсчет дней менструального цикла начинается с первого дня менструации.

5.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

5.2.1. Физикальные методы

Включают гинекологический и общий осмотр, с оценкой типа телосложения, выраженности и распределения жировой клетчатки, состояния молочных желез, характера оволосения. При опросе выясняется возраст менархе, наличие или отсутствие нарушений менструального цикла, длительность и характер менструальных выделений, продолжительность менструального цикла. Выясняют число беременностей, срок наступления беременности от начала половой жизни без контрацепции, течение беременности и родов. В целом, нормальное наступление и течение беременности, которая заканчивается рождением здорового ребенка, практически исключает наличие у пациентки как минимум тяжелой эндокринной патологии. Эти данные позволяют анамнестически сориентироваться в отношении начала того или иного эндокринного заболевания.

5.2.2. Лабораторные методы

При рождении ребенка с неправильным строением наружных гениталий, во всех случаях первичной аменореи, а также для диагностики

хромосомных болезней, большинство из которых протекает с нарушением полового развития, обязательно **исследование кариотипа**.

Лабораторная диагностика при заболеваниях репродуктивной системы у женщин подразумевает исследование содержания яичниковых и надпочечниковых стероидных гормонов, а также гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и пролактина. При регулярном менструальном цикле или олигоменорее исследование базальных уровней гонадотропинов должно проводиться на 5–7 день менструального цикла (в ранней фолликулярной фазе). Полученные данные в подавляющем большинстве случаев позволяют дифференцировать гипер-, гипо- или нормогонадотропные состояния. **Первичный гипогонадизм** (синдром истощения яичников, менопауза, овариэктомия) характеризуется высокими уровнями ФСГ и ЛГ и низким — эстрадиола. При **вторичном (гипофизарном) гипогонадизме** снижено содержание как гонадотропинов, так и эстрадиола. Для оценки функциональной активности желтого тела рекомендуется определение уровня **прогестерона** в крови в лютеиновой фазе цикла. Для диагностики типа гиперандрогении при вирильном синдроме проводится определение в плазме дегидроэпиандростеронасульфата (ДЭАС) и тестостерона, а также 17-гидроксипрогестерона для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (см. п. 4.6).

В отдельных относительно редких случаях для определения характера нарушений и функционального состояния репродуктивной системы используют фармакологические пробы. К ним относится проба с **хорионическим гонадотропином (ХГ)**, которая в рамках дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма позволяет оценить реакцию яичников на гонадотропную стимуляцию. Для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного гипогонадизма может использоваться проба с **аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона** (бусерелин, трипторелин).

5.2.3. Инструментальные методы

В связи с неинвазивностью, безопасностью и доступностью наибольшее распространение в гинекологии получило ультразвуковое исследование, которое помимо визуализации яичников и других органов малого таза позволяет проводить контроль за ростом и созреванием фолликула, оценивать толщину эндометрия, выявлять и наблюдать опухолевидные образования яичников. Кроме того, широко используются эндоскопические методы (кольпоскопия, гистероскопия и ла-

пароскопия), которые применяются не только для диагностики, но и для лечения различных гинекологических заболеваний.

5.3. АМЕНОРЕЯ

Аменореей обозначают отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста. Под **первичной аменореей** понимают отсутствие менструаций у девушек старше 16 лет, под **вторичной аменореей** — прекращение менструаций на срок более 6 месяцев у женщин с ранее установленным менструальным циклом. Для обозначения скудных менструаций используется термин **опсоменорея**; под **олигоменореей** подразумевают редкие нерегулярные менструации (менее 9 в году). **Физиологическая аменорея** имеет место во время беременности и в постменопаузе.

Табл. 5.1. Аменорея

Этиология и патогенез	Первичная аменорея: синдромы Тернера, Каллманна, дисгенезия гонад, реже приобретенная патология (гормонально-неактивная аденома гипофиза) Вторичная аменорея: синдром преждевременного истощения яичников (ПИЯ) (хромосомные аномалии, аутоиммунный оофорит), гиперпролактинемия, гипофизарная недостаточность, синдром поликистозных яичников
Эпидемиология	Распространенность первичной аменореи составляет 0,5 — 1,2%, вторичной около 5%. Синдром Тернера — 1:2500 девочек; ПИЯ — 0,1% среди женщин моложе 30 лет, 1% среди женщин моложе 40 лет
Основные клинические проявления	1. Отсутствие менструаций, бесплодие 2. Симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов (приливы жара, ночная потливость, перепады настроения, диспареуния, снижение либидо) 3. Специфические проявления отдельных заболеваний, приведших к аменорее (характерный внешний вид при синдроме Тернера, галакторея при гиперпролактинемии, гирсутизм и т.д.)

Окончание табл. 5.1

Диагностика	1. Гормональное исследование (ФСГ, эстрадиол, пролактин, тестостерон, ДЭА, ТТГ и др.) 2. Кариотипирование при первичной аменорее 3. УЗИ малого таза и гинекологическое обследование 4. При ПИЯ – скрининг сопутствующих аутоиммунных заболеваний 5. Диагностика осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные нарушения) 6. По показаниям МРТ гипофиза (гиперпролактинемия, гормонально-неактивные аденомы)
Дифференциальная диагностика	Между заболеваниями, приводящими к аменорее
Лечение	1. Заместительная терапия эстрогенами 2. Специфическая терапия заболеваний, обусловивших аменорею (дофаминиметики при гиперпролактинемии и т.д.) 3. Двусторонняя гонадэктомия при выявлении Y-хромосомы (синдром тестикулярной феминизации) 4. Лечение осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные расстройства) 5. Вспомогательные репродуктивные технологии
Прогноз	Дефицит эстрогенов сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза

Этиология и патогенез

Широко варьируют от наследственных синдромов (Тернера, Каллманна) до приобретенных заболеваний (пролактинома, нервная анорексия), при этом этиология частично перекрывается для первичной и вторичной аменореи, то есть одно и то же заболевание (например, крупная опухоль гипофиза, вызывающая гипопитуитаризм) может быть причиной как первичной, так и вторичной аменореи. Наиболее частыми причинами первичной аменореи (> 60 % случаев) является недостаточность яичников и пороки развития матки (табл. 5.2).

Табл. 5.2. Некоторые заболевания,

Заболевание	Матка	ФСГ	Пролактин	Тестостерон
Синдром Тернера		↑	N	N
Дисгенезия гонад	+	↑	N	N
Нечувствительность к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации)		N	N	↑↑↑
Синдром Каллманна	+	↓	N	N

(+/-) — есть/нет (присутствует/отсутствует); ↑, ↓ — повышение/понижение (уровня гормона), N — норма.

Табл. 5.3. Некоторые заболевания,

Заболевание	Гормональные сдвиги
Синдром преждевременного истощения яичников	ФСГ↑, эстрадиол ↓, пролактин N, андрогены N
Дефицит массы тела (в том числе нервная анорексия) с ИМТ < 15–17 кг/м ²	ФСГ↓ или N, эстрадиол ↓ или N, пролактин N, андрогены N
Гипофизарная недостаточность	ФСГ↓, ЛГ↓, эстрадиол ↓, пролактин ↑ или N
Гиперпролактинемия	Пролактин ↑, ФСГ↓ или N, эстрадиол ↓ или N
Синдром поликистозных яичников	Пролактин N, ФСГ N, эстрадиол N, андрогены ↑↑

протекающие с первичной аменореей

Кариотип	Комментарии
45X0 (возможен мозаицизм)	Типичны низкорослость, крыловидные кожные складки на шее, искривление голеней, гипоплазия матки и яичников. Лечение: заместительная терапия эстрогенами, в ряде случаев — гормоном роста
46XX, 46XY	Существуют многочисленные варианты нарушения развития гонад (чистая агенезия гонад, синдром рудиментарных яичек, истинный гермафродитизм и др.)
46XY	Органы и ткани вследствие дефекта связывающего домена андрогеновых рецепторов нечувствительны к андрогенам. Формируется нормальный женский фенотип; матка и яичники отсутствуют; в тазу или паховых каналах — рудиментарные яички.
46XX, 46XY	Сочетание гипогонадотропного гипогонадизма (дефицит гонадотропин-рилизинг гормона) с гипо- или аносмией

протекающие со вторичной аменореей

Комментарии
60 % — хромосомные аномалии (ломкая X-хромосома), мутация β-субъединицы ФСГ); 20 % — аутоиммунный оофорит. Лечение — заместительная терапия эстрогенами в комбинации с прогестинами
Критическое уменьшение объема жировой клетчатки, где происходит обмен эстрогенов и андрогенов приводит к подавлению пульсаторной продукции гонадотропин-рилизинг гормона (см. гл. 11.4)
Дефицит гонадотропинов (см. гл. 2.6)
Подавление продукции гонадотропинов и эстрадиола (см. гл. 2.4)
Гиперандрогения яичникового генеза

Большая часть случаев вторичной аменореи связана с гиперпролактинемией (15–30 %) (табл. 5.3), гиперандрогенией различного генеза, синдромом преждевременного истощения яичников (10 %).

Эпидемиология

Распространенность первичной аменореи составляет 0,5–1,2 %, вторичной около 5 %. Распространенность синдрома Тернера — 1:2500 девочек, преждевременного истощения яичников (ПИЯ) — 0,1 % среди женщин моложе 30 лет и 1 % среди женщин моложе 40 лет. В структуре ПИЯ 60 % приходится на генетические нарушения (ломкая X-хромосома, мутация гена рецептора ФСГ или ЛГ), 20 % на аутоиммунный оофорит.

Клинические проявления

- ◆ Отсутствие менструаций, бесплодие. Последнее определяется как ненаступление беременности на протяжении одного года регулярной половой жизни (в среднем 2 раза в неделю) без контрацепции. Вероятность спонтанного наступления беременности при ПИЯ составляет 5 %.
- ◆ Симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов при первичной аменорее, отсутствуют и встречаются у 75 % женщин со вторичной аменореей. К ним относятся приливы жара, ночная потливость, перепады настроения, диспареуния, снижение либидо.
- ◆ Специфические проявления отдельных заболеваний, приведших к аменорее (характерный внешний вид при синдроме Тернера, галакторея при гиперпролактинемии, гирсутизм и т.д.).

Диагностика

1. Гормональное исследование (рис. 5.3). Диагноз первичного гипогонадизма подтверждается двукратным выявлением повышенного уровня ФСГ (> 30 мЕд/л). Кроме того, при этом повышен уровень ЛГ и снижен уровень эстрадиола. Для вторичного гипогонадизма характерен низкий уровень гонадотропинов и эстрадиола. Всем пациенткам со вторичной аменореей показано определение уровня пролактина и ТТГ, по показаниям — ДЭА и тестостерона.

2. Кариотипирование показано всем женщинам с первичной аменореей.

3. УЗИ малого таза и гинекологическое обследование.

4. При ПИЯ показан скрининг сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, определение уровня ТТГ.

5. Диагностика осложнений гипогонадизма, к которым относятся остеопороз (костная денситометрия), урогенитальные нарушения.

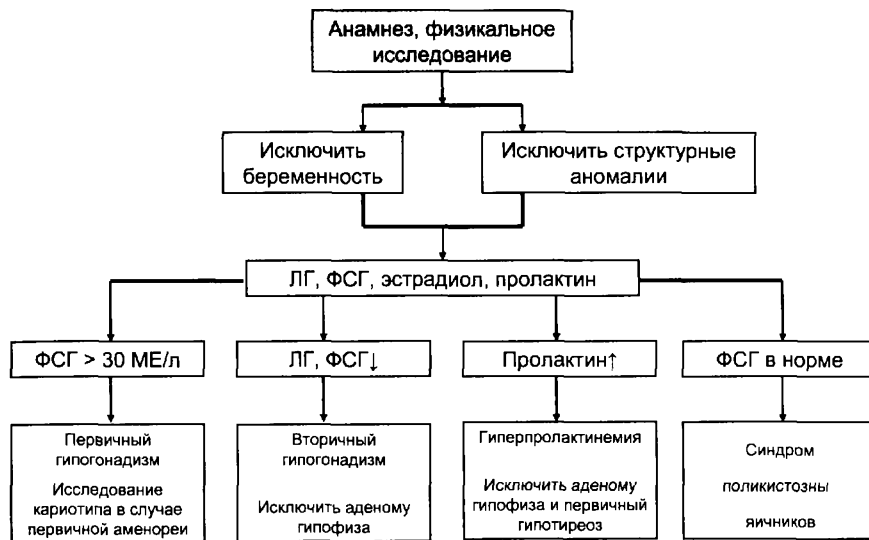


Рис. 5.3. Алгоритм обследования женщин с аменореей

6. По показаниям МРТ гипофиза (гиперпролактинемия, гормонально-неактивные аденомы).

Дифференциальная диагностика

Проводится между многочисленными заболеваниями, приводящими к аменорее.

Лечение

- ◆ Заместительная терапия эстрогенами (за исключением случаев отсутствия матки — в комбинации с гестагенами) показана при первичном и вторичном гипогонадизме. Она проводится минимум вплоть до возраста, соответствующего естественному наступлению менопаузы (около 50 лет).
- ◆ Специфическая терапия заболеваний, обусловивших аменорею (дофаминомиметики при гиперпролактинемии, хирургическое лечение при гормонально-неактивных аденомах гипофиза, анти-андрогенная терапия и т.д.).
- ◆ При выявлении Y-хромосомы (синдром тестикулярной феминизации) показана двусторонняя гонадэктомия с целью предупреждения развития гонадобластомы.
- ◆ Лечение осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные расстройства).

- ♦ Вспомогательные репродуктивные технологии (экстракорпоральное оплодотворение) при многих заболеваниях, протекающих с первичной и вторичной аменореей, позволяют планировать беременность.

Прогноз

Зависит от заболевания, приведшего к аменорее. Смертность среди женщин с гипогонадизмом различного генеза существенно выше, чем в общей популяции. Дефицит эстрогенов сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

5.4. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Климактерический период — физиологический период жизни, обусловленный возрастными инволютивными изменениями репродуктивной системы. В нем выделяют следующие этапы: **пременопаузу** — период, предшествующий менопаузе (около 2–5 лет), **менопаузу** — последнее менструальное кровотечение, **постменопаузу** — период жизни, наступающий спустя год после менопаузы.

Этиология и патогенез

Одной из возможных причин снижения функции яичников в пременопаузе является уменьшение в них количества рецепторов к гонадотропинам, в результате чего происходит постепенное снижение продукции эстрадиола, прогестерона, андростендиона и тестостерона; яичники уменьшаются в 2–3 раза. Выпадение трофических эффектов эстрадиола на мочеполовую систему и кости приводит к развитию осложнений, к которым относится атрофический вагинит, мочепузырные расстройства и остеопороз. С наступлением менопаузы развиваются атерогенные изменения липидного спектра, способствующие развитию атеросклероза.

Эпидемиология

Как правило, менопауза наступает в возрасте между 45 и 55 годами (чаще в 50–51 год). У курящих женщин менопауза наступает в среднем на 2 года раньше.

Табл. 5.4. Климактерический синдром

Этиология и патогенез	Снижение продукции яичниками эстрадиола, прогестерона и андрогенов
Эпидемиология	Менопауза наступает в возрасте между 45–55 годами
Основные клинические проявления	1. Нарушение менструального цикла 2. Приливы жара (40 % женщин) 3. Мочепузырные расстройства (50 %) 4. Сексуальные расстройства 5. Эмоциональные расстройства 6. Остеопороз 7. Дислипидемия с прогрессированием атеросклероза 8. Деменция
Диагностика	Прекращение менструаций в возрасте около 50 лет; ФСГ↑. При планировании терапии эстрогенами: маммография, УЗИ малого таза, мазок из шейки матки на атипию, оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений
Дифференциальная диагностика	Другие причины урогенитальных расстройств, остеопороза, приливов, эмоциональных расстройств
Лечение	Может назначаться заместительная терапия препаратами эстрогенов
Прогноз	Заместительная терапия эстрогенами снижает риск переломов костей, болезни Альцгеймера, рака толстой и прямой кишки; несколько увеличивает риск рака молочной железы и тромбоэмболий

Клинические проявления

1. Нарушение менструального цикла у 90 % женщин начинается уже примерно за 4 года до менопаузы.

2. Приливы жара (40 % женщин) часто сочетаются с потливостью и покраснением кожи и в большинстве случаев заканчиваются спустя 5 лет после менопаузы.

3. Мочепузырные расстройства (50 %) вследствие атрофии уретры и шейки мочевого пузыря проявляются недержанием мочи (при кашле, смехе, быстрой ходьбе), частыми циститами и пиелонефритами.

4. Сексуальные расстройства: снижение либидо, сухость влагалища, диспареуния.

5. Эмоциональные расстройства: раздражительность, перепады настроения, депрессия, фобии.

6. Остеопороз, сопровождающийся повышенным риском переломов костей.

7. Осложнения атеросклероза, в первую очередь, ИБС.

8. Деменция; у женщин болезнь Альцгеймера развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин и в ее патогенезе придается значение дефициту эстрогенов.

Диагностика

Прекращение менструаций у женщин в возрасте около 50 лет обычно само по себе свидетельствует о наступлении постменопаузы. В ряде случаев факт ее наступления нужно подтверждать при гормональном исследовании, которое выявляет повышенный уровень ФСГ и сниженный уровень эстрадиола. Степень повышения уровня ФСГ не коррелирует с выраженностью постменопаузальных симптомов и осложнений. Если женщине планируется назначение заместительной гормональной терапии эстрогенами, предварительно необходимо провести следующие обследования: маммография, УЗИ малого таза, мазок из шейки матки на атипию, оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений.

Дифференциальная диагностика

Другие причины урогенитальных заболеваний, остеопороза, приливов, эмоциональных расстройств.

Лечение

Заместительная терапия эстрогенами может назначаться с целью купирования симптомов (приливы, урогенитальные симптомы, атрофический вагинит), а также с целью предотвращения отдаленных осложнений, характерных для климактерического синдрома (остеопороз, ИБС, деменция). Эстрогены (при наличии матки — в комбинации с прогестинами) могут назначаться в виде таблеток, накожных пластырей и вагинальных свечей. При помощи эстрогенов обычно достаточно легко купируются такие симптомы как приливы, сухость влагалища и урогенитальные расстройства. В тоже время единое мне-

ние о целесообразности длительной заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе отсутствует.

Прогноз

Заместительная терапия эстрогенами в постменопаузе позволяет на 50 % снизить риск переломов костей, болезни Альцгеймера, а также рака толстой и прямой кишки. Существуют данные о небольшом повышении риска рака молочной железы и тромбозов.

5.5. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — гетерогенный клинический синдром, характеризующийся гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией (табл. 5.5). Впервые СПЯ описан Д. Штейном и Д. Левенталем в 1935 г.

Табл. 5.5. Синдром поликистозных яичников

Этиология	Генетическая предрасположенность, возможно одновременно к СПЯ, нарушению толерантности к углеводам и ожирению
Патогенез	1. Гиперпродукция андрогенов яичниками 2. Увеличение продукции ЛГ, который способствует повышению выработки андрогенов клетками теки и их гиперплазии 3. Ожирение, гиперинсулинемия, стимуляция инсулином в присутствии ЛГ продукции андрогенов; снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) 4. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов
Эпидемиология	До 95 % случаев гирсутизма связано с СПЯ. Распространенность СПЯ в популяции 8–20 %
Основные клинические проявления	1. Олиго- или аменорея (70 %) 2. Бесплодие (30 %) 3. Гирсутизм (60 %) и другие проявления андрогенной дерматии: жирная себорея, угревая сыпь, андрогенная алопеция 4. Ожирение (40 %)

Окончание табл. 5.5

Диагностика	1. Тестостерон ↑, ЛГ ↑, ЛГ/ФСГ ↑, ГСПГ ↓ 2. УЗИ: обнаружение более 8 фолликулярных кист диаметром менее 10 мм в сочетании с увеличением объема овариальной стромы, гиперплазия эндометрия 3. Исключение других причин гиперандрогении и гирсутизма
Дифференциальная диагностика	1. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников 2. Врожденная дисфункция коры надпочечников 3. Гиперпролактинемия (умеренное повышение пролактина у 30 % пациенток с СПЯ) 4. Идиопатический гирсутизм
Лечение	1. Снижение веса (лечение ожирения) 2. Метформин (1–2 грамма в сутки) 3. Оральные контрацептивы, ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид, финастерид 4. Лечение бесплодия (кломифен, препараты гонадотропинов, хирургическое лечение, ЭКО)
Прогноз	При отсутствии лечения гирсутизм прогрессирует вплоть до менопаузы, у 15 % пациенток в дальнейшем диагностируется сахарный диабет 2-типа

Этиология

Большое значение имеет генетическая предрасположенность; предполагается полигенный характер наследования. Среди генов кандидатов рассматриваются гены, участвующие в биосинтезе инсулина и стероидных гормонов: *INS*, *VNTR*, *CYP11* и другие. Вероятно, генетическая предрасположенность к СПЯ сходна с таковой для сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ожирения (см. п. 7.6). Семейный анамнез большинства пациенток к СПЯ отягощен по ожирению, СД-2 и другим компонентам так называемого метаболического синдрома (см. п. 11.2).

Патогенез

1. В основе патогенеза лежит гиперпродукция андрогенов яичниками; наряду с этим в избыточных количествах могут продуцироваться и надпочечниковые андрогены. Причина нарушения функции яичников не вполне понятна. Так, описано нарушение активности фермента P450c17α, но, вероятно, это не первичный дефект, а маркер повышения стероидпродуцирующей активности яичника.

2. При СПЯ определяется повышение частоты и амплитуды продукции гонадотропин-рилизинг-гормона, в результате чего повышается продукция ЛГ; вероятно это является следствием ановуляции и низкого уровня прогестерона. Избыток ЛГ способствует повышению продукции андрогенов клетками теки и их гиперплазии.

3. У большинства пациентов с СПЯ имеется той или иной выраженности ожирение и, как следствие, гиперинсулинемия. Рецепторы инсулина и ИРФ-1 обнаруживаются в строме яичника, при этом инсулин в присутствии ЛГ может стимулировать продукцию андрогенов. Кроме того, инсулин способствует снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что усугубляет гиперандрогению, т.к. способствует увеличению уровня свободных фракций андрогенов и эстрогенов (рис. 5.4).

4. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов (поликистоз). При СПЯ происходит 3–6-кратное увеличение размеров яичников; у большинства пациентов выявляется склерозирование и значительное утолщение белочной оболочки.

Эпидемиология

Является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. До 95 % случаев гирсутизма у женщин связано с СПЯ. Распространенность СПЯ в популяции варьирует от 8 % (если

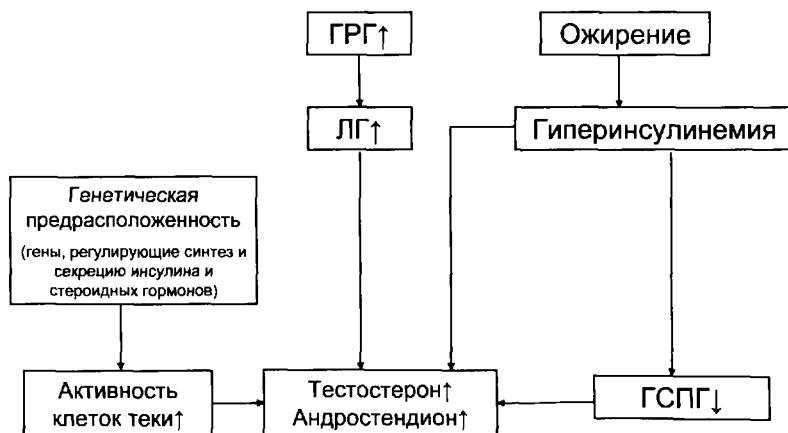


Рис. 5.4. Патогенез синдрома поликистозных яичников

для диагностики использовать только данные клинической картины) и до 20 % (если использовать данные УЗИ).

Клинические проявления

- ◆ Клиническая картина значительно варьирует; заболевание, как правило, начинается в молодом возрасте, по времени совпадает с менархе, началом половой жизни, беременностью, значительной прибавкой веса.
- ◆ Олиго- или аменорея (70 %) является следствием ановуляции. Обычно появляются задержки цикла до 3–6 месяцев, выделения становятся скудными; встречаются дисфункциональные маточные кровотечения.
- ◆ Бесплодие (30 %) как следствие хронической ановуляции.
- ◆ Гирсутизм (60 %) — избыточный рост волос в андроген-зависимых зонах. Могут наблюдаться и другие проявления андрогенной дерматопатии: жирная себорея, угревая сыпь, андрогенная алопеция. Из других проявлений вирильного синдрома при СПЯ у 40 % больных при гинекологическом осмотре обнаруживается гипертрофия клитора.
- ◆ Ожирение (40 %); при усилении ожирения происходит усугубление выраженности других симптомов, поскольку усиление инсулинорезистентности способствует повышению уровня андрогенов.

Диагностика

1. Уровень тестостерона чаще умеренно повышен, но у многих женщин с СПЯ остается в пределах нормы и не всегда коррелирует с выраженностью гирсутизма.

2. Уровень ЛГ повышен у 50–70 % женщин, при этом характерно увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (>3) (в последнее время не рассматривается как диагностический критерий).

3. Уровень ГСПГ снижен у 50 % женщин.

4. Наиболее ценным инструментальным исследованием в диагностике СПЯ является УЗИ малого таза трансвагинальным датчиком. Ультразвуковым критерием СПЯ является обнаружение более 8 фолликулярных кист диаметром менее 10 мм в сочетании с увеличением объема овариальной стромы (рис. 5.5). Кроме того, обнаруживается гиперплазия эндометрия (толщина >10 мм).

5. С целью диагностики сахарного диабета или нарушения толерантности к углеводам необходимо определение уровня гликемии и, при необходимости, проведение орального глюкозотолерантного



Рис. 5.5. Увеличение яичника, большое количество эхонегативных включений. Синдром поликистозных яичников (трансвагинальная эхограмма)

теста. Считается, что диагноз СПЯ может быть установлен при наличии 2-х из 3-х следующих признаков: ановуляция (бесплодие), лабораторно подтвержденная гиперандрогения, ультразвуковые признаки поликистозного изменения яичников.

Дифференциальная диагностика

1. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников являются достаточно редким заболеванием. Для них характерно быстро прогрессирующий и тяжелый гирсутизм, вирилизация и значительное повышение уровня тестостерона ($> 5-10$ нмоль/л). Для крайне редко встречающихся андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников характерна аналогичная симптоматика в сочетании со значительным повышением уровня ДЭА и андростендиона.

2. Для исключения **врожденной дисфункции коры надпочечников** (п. 4.6) проводится определение уровня 17-гидроксипрогестерона и ДЭА, при необходимости — проба с $1-24$ АКТГ.

3. Гиперпролактинемия может первично обуславливать сходную клиническую картину (см. п. 2.4), наряду с этим умеренное повышение уровня пролактина встречается у 30 % пациенток с СПЯ.

4. Идиопатический гирсутизм — состояние, при котором у женщин развиваются гирсутизм и гипертрихоз на фоне неизмененного менструального цикла и сохранения фертильности.

5. Бесплодие и нарушение менструальной функции другого генеза.

Лечение

1. Снижение веса (лечение ожирения). Зачастую нормализация менструальной и овуляторной функций, а также регресс гирсутизма происходит за счет одной только нормализации массы тела.

2. Среди **сенситайзеров инсулина** свою эффективность показал **метформин** (см. п. 7.6). Назначение препарата (1–2 грамма в сутки) целесообразно при клинических и лабораторных данных, свидетельствующих об инсулинорезистентности, при этом следует помнить, что метформин противопоказан при беременности.

3. Антиандрогенная терапия:

оральные контрацептивы. Их эстрогеновый компонент подавляет продукцию андрогенов в яичнике и приводит к повышению уровня ГСПГ, а гестагенный компонент подавляет продукцию ЛГ. Чаще всего назначается фиксированная комбинация этинилэстрадиола с ципротероном ацетатом, который обладает антиандрогенной активностью;

— **ципротерона ацетат** является блокатором андрогеновых рецепторов (25–100 мг во второй фазе цикла, как правило, в комбинации с эстрогенами);

спиронолактон, обладающий слабой антиандрогенной активностью (может назначаться в дозе 50–200 мг в день);

— **флутамид** (125 мг в сутки) обладает выраженной антиандрогенной активностью, но из-за возможных тяжелых побочных эффектов для лечения СПЯ используется редко;

— **финастерид** (5 мг в сутки) является ингибитором 5 α -редуктазы.

4. Лечение бесплодия:

кломифена цитрат (25–150 мг с 5 дня менструального цикла в течение 5 дней) снижает влияние эстрогенов на гипофиз и способствует повышению продукции ФСГ, стимулирующего рост фолликулов. Овуляция на фоне терапии кломифеном развивается у 80 % пациенток, беременность — у 65 %;

— препараты **гонадотропинов** (рекомбинантный человеческий ФСГ) используется при неэффективности кломифена. Овуляции удается достичь в 94 % случаев, беременность после

нескольких курсов введения препарата наступает в 40 % случаев;

- **хирургическое лечение** подразумевает лапароскопическую диатермию или лазерный дриллинг. В прошлом хирургическое лечение чаще всего подразумевало открытую секторальную резекцию яичников. Механизм временного восстановления овуляторной функции в результате таких операций не вполне понятен. Овуляция после операции восстанавливается у 90 % женщин, беременность в ближайшие 8 месяцев наступает у 80 %;
- экстракорпоральное оплодотворение.

Прогноз

Развивающийся при СПЯ гирсутизм при отсутствии лечения постепенно прогрессирует вплоть до менопаузального возраста, после чего начинает спонтанно разрешаться. У 15 % женщин с СПЯ в дальнейшем развивается сахарный диабет 2 типа; с повышенной частотой развивается артериальная гипертензия и дислипидемии.

Глава 6

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ МУЖСКОГО ПОЛА

6.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Яички — парные органы длиной 3,6–5,5 см, шириной 2,1–3,2 см; масса каждого яичка составляет около 20 г. Из-за расположения в мошонке яички имеют температуру на 2–2,5 °С ниже температуры в брюшной полости, что является необходимым условием для нормального сперматогенеза. Яичко состоит из 250 пирамидальных долек, разделенных фиброзными перегородками. В каждой дольке яичка находятся извитые и прямые семенные каналцы, которые переходят в более крупные выносящие каналцы. Семенные каналцы выстилает эпителиальный сперматогенный слой с клетками Сертоли. Между каналцами имеется интерстициальная ткань с клетками Лейдига (рис. 6.1). Длина семенных каналцев может достигать 70 см.

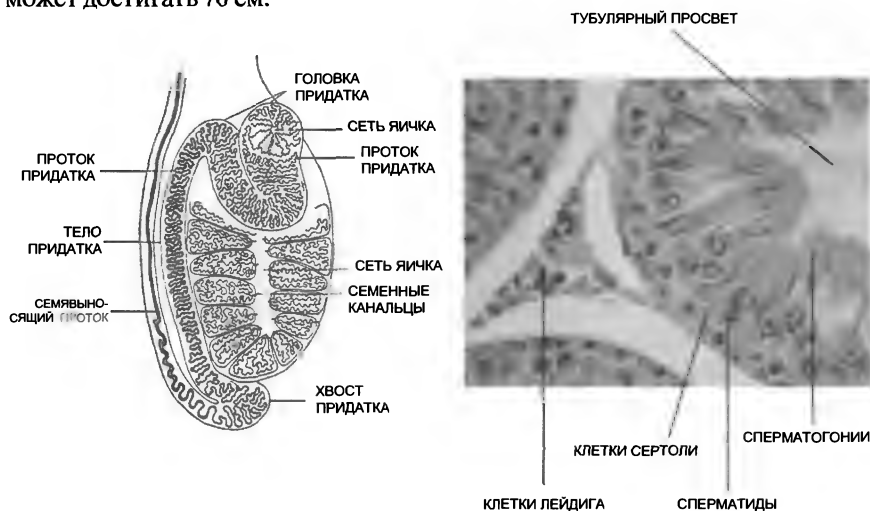


Рис. 6.1. Строение яичка

Яички одновременно выполняют двойную функцию: репродуктивную и эндокринную. Местом синтеза тестостерона являются клетки Лейдига. Репродуктивная функция яичка заключается в образовании сперматозоидов. Процесс сперматогенеза осуществляется в извитых семенных канальцах паренхимы яичка, которые составляют более 85 % его объема. Эндокринная функция заключается в продукции мужских половых гормонов (андрогенов), среди которых основным является **тестостерон**, оказывающий биологическое действие практически на все ткани организма. Его основными эффектами являются:

- дифференцировка и стимуляция развития наружных и внутренних половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы по мужскому типу;
- стимуляция роста волос на лице, лобке, в подмышечных впадинах;
- стимуляция линейного роста тела, задержка азота и стимуляция развития мускулатуры, индукция увеличения гортани и утолщения голосовых связок;
- стимуляция эритропоэза и андроидного распределения подкожной жировой клетчатки;
- активация сперматогенеза совместно с ФСГ;
- обеспечение формирования мужской психики и сексуальности.

Секреция тестостерона происходит не постоянно, а эпизодически, что является одной из причин значительных колебаний его уровня в крови. Максимальная секреция происходит между 02.00–06.00 ч, а минимальная — около 13.00 ч. Только 2 % тестостерона циркулирует в свободном виде, 30 % его связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), 68 % — с альбумином и другими белками.

Тестостерон, являясь стероидным гормоном, проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии. Он является доминирующим внутриядерным андрогеном в головном мозге, гипофизе и почках. В других тканях тестостерон с помощью фермента 5 α -редуктазы превращается в более активный дигидротестостерон. В клетках тестостерон и дигидротестостерон связываются с андрогеновыми рецепторами, а образовавшийся рецепторно-стероидный комплекс переносится в ядро, где связывается со специфическими участками хроматина.

Тестостерон метаболизируется в печени в относительно неактивные сульфаты и глюкурониды, которые экскретируются с мочой и желчью.

Деятельность яичек регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, оказывает стимулирующее влияние на продукцию гонадотропинов гипофиза. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ в отличие от женщин, у которых его секреция осуществляется циклически. Такая половая дифференцировка гипоталамуса происходит во внутриутробном периоде под влиянием вырабатываемого эмбриональными яичками тестостерона.

ФСГ активно влияет на сперматогенез, стимулирует эпителий канальцев яичка. ЛГ у мужчин инициирует развитие и созревание интерстициальных клеток и влияет на синтез тестостерона клетками Лейдига. Стимуляция ЛГ клеток Лейдига играет важную роль на ранних этапах сперматогенеза, когда необходима высокая концентрация тестостерона в яичке. Для созревания сперматозоидов необходим ФСГ. Клетки Сертоли также обладают эндокринной функцией и продуцируют ингибин, который, как и тестостерон, подавляет продукцию ФСГ гипофизом (рис. 6.2).

Полностью процесс сперматогенеза занимает примерно 74 дня, после чего на протяжении 12–21 дня сперма транспортируется через придаток яичка.

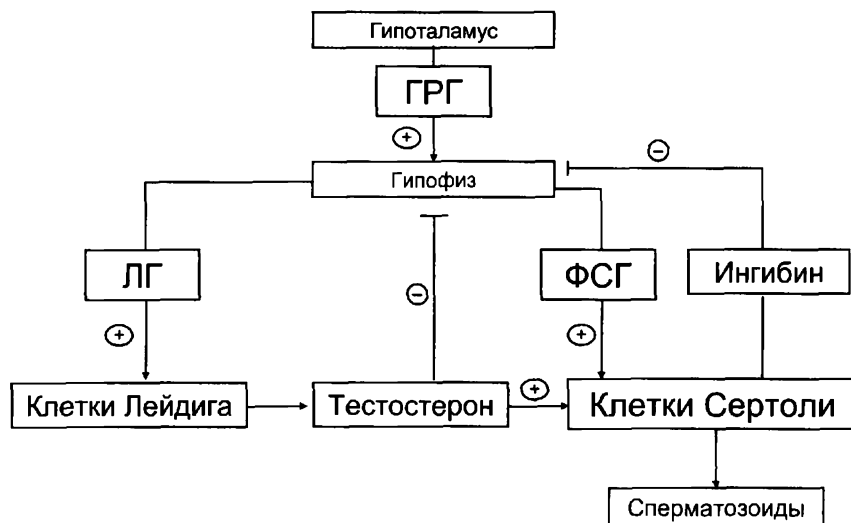


Рис. 6.2. Регуляция сперматогенеза

6.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В АНДРОЛОГИИ

6.2.1. Физикальные методы

Обследование больных с нарушениями функции яичек состоит из соматического обследования и осмотра половых органов. Соматическое обследование включает в себя выявление характерных признаков развития скелета, мышечной системы, жировой клетчатки. Большое значение имеет характер развития вторичных половых признаков. При осмотре половых органов обращают внимание на строение наружных гениталий, величину полового члена, место выхода уретры (наличие гипо- или эписпадии), складчатость и пигментацию мошонки, степень ее отвисания, характер оволосения лобка. Пальпацию яичек следует проводить теплыми руками, чтобы не было ускользания яичка. При этом определяют размер яичек, обращают внимание на их консистенцию (плотность), характер поверхности, состояние придатка.

6.2.2. Лабораторные методы

При определении содержания тестостерона в крови необходимо учитывать, что утром его уровень примерно на 30 % выше, чем вечером. Нормальный уровень **тестостерона** у здорового мужчины в первой половине дня составляет 12–40 нмоль/л. Уровень тестостерона менее 10 нмоль/л наиболее вероятно свидетельствует о дефиците гормона; пограничные данные (между 10 и 12 нмоль/л) требуют уточнения. Поскольку только 2 % тестостерона циркулирует в свободном виде, определение уровня свободного тестостерона в рутинной клинической практике оказывается слишком сложно. В связи с этим при интерпретации определения уровня тестостерона в сомнительных ситуациях следует брать в расчет содержание в сыворотке основного белка, связывающего гормон, а именно ГСПГ. У мужчин его уровень в норме составляет 18–50 нмоль/л и меняется при различных заболеваниях и состояниях (табл. 6.1).

Кроме того, для диагностики вариантов гипогонадизма проводится определение базальных уровней ЛГ и ФСГ. В отдельных случаях с этой целью проводятся стимуляционные пробы. В **пробе с хорионическим гонадотропином** оценивается стимулированный уровень тестостерона, который в норме примерно в два раза превышает базальный.

Для дифференциальной диагностики вторичного (гипофизарного) и третичного (гипоталамического) гипогонадизма используется **проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном**, после введения которого при третичном гипогонадизме происходит повышение уровня ФСГ и ЛГ.

Табл. 6.1. Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Повышение уровня ГСПГ	Снижение уровня ГСПГ
Дефицит андрогенов Дефицит гормона роста	Гиперинсулинемия Ожирение
Пожилой возраст Тиреотоксикоз Гиперэстрогения Цирроз печени	Акромегалия Терапия андрогенами Гипотиреоз Синдром Кушинга, терапия глюкокортикоидами Нефротический синдром

С целью диагностики мужского бесплодия проводится **исследование эякулята**, который получается при помощи мастурбации. Анализ эякулята следует проводить после не менее 2-х и не более 7-дневного полового воздержания (табл. 6.2).

Табл. 6.2. Нормальные показатели спермограммы

Параметр	Значение
Объем	2 мл и более
Концентрация сперматозоидов	20 млн/мл и более
Активно подвижные сперматозоиды	> 25 %
Малоподвижные сперматозоиды	> 25 %
Сперматозоиды с непоступательным движением	2 %
Живые сперматозоиды	50 % и более
Лейкоциты	До 1 млн/мл
Нормальные сперматозоиды	> 50 %
Из них с нормальной морфологией головки	> 30 %

Возможны следующие основные варианты изменения спермограммы:
олигоспермия — снижение объема эякулята менее 2 мл;
олигозооспермия — уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте;
азооспермия — в эякуляте отсутствуют сперматозоиды;
астенозооспермия — снижение подвижности сперматозоидов;
тератозооспермия — в эякуляте более 50 % патологических сперматозоидов;
некрозооспермия — в эякуляте более 50 % сперматозоидов мертвые.

6.2.3. Инструментальные методы

Основным методом является УЗИ яичек, которое позволяет точно определить их объем. До пубертатного возраста длина яичек равна примерно 2 см, а объем 2 мл. В период полового созревания яички увеличиваются и к 16-летнему возрасту достигают размеров, как у взрослого мужчины: объем яичка в среднем равен 12–25 мл.

6.3. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм у мужчин — патологическое состояние, обусловленное уменьшением уровня андрогенов в организме или снижением чувствительности к ним, которое может приводить к недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и бесплодию. Выделяют **первичный гипогонадизм**, вызванный нарушением функции самих половых желез, и **вторичный гипогонадизм**, возникший в результате снижения секреции гонадотропинов. Первичный гипогонадизм сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов и называется **гипергонадотропным гипогонадизмом**. При вторичном гипогонадизме имеет место снижение секреции гонадотропных гормонов — **гипогонадотропный гипогонадизм** (табл. 6.3). Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов. Кроме того, гипогонадизм может быть врожденным и приобретенным.

Этиология и патогенез

Как **первичный** (табл. 6.4), так и **вторичный** (табл. 6.5) гипогонадизм могут развиваться в силу многих причин, начиная от генетических синдромов и заканчивая внешними факторами, которые приводят к нарушению продукции тестостерона и/или гонадотропинов.

Табл. 6.3. Мужской гипогонадизм

Этиология	Первичный гипогонадизм: синдром Клайнфелтера, крипторхизм, орхит, химиотерапия опухолей, тяжелые системные заболевания и т.д.
	Вторичный гипогонадизм: синдром Калмана, «фертильных евнухов», гипофизарная недостаточность (опухоли гипофиза) и т.д.
Патогенез	Дефицит тестостерона сопровождается недоразвитием или нарушением функции (атрофией) андрогензависимых органов и тканей
Эпидемиология	Распространенность синдрома Клайнфелтера составляет 1:500 живых новорожденных мальчиков. Распространенность приобретенного гипогонадизма среди взрослых мужчин достигает 20 %
Основные клинические проявления	При развитии до начала пубертата: евнухоидная высокорослость, отсутствие мутации голоса, отсутствие роста бороды и усов, инфантильный половой член (< 5 см), мягкие маленькие яички (< 5 мл), непигментированная нескладчатая мошонка, аспермия. При развитии после пубертата и у взрослых: замедление роста бороды и усов, снижение либидо, эректильная дисфункция, бесплодие, остеопороз, анемия, мягкие яички (< 15 мл), ожирение по женскому типу
Диагностика	Тестостерон ↓; ЛГ и ФСГ повышены при первичном и понижены при вторичном гипогонадизме
Дифференциальная диагностика	Между различными заболеваниями, приведшими к гипогонадизму
Лечение	Заместительная терапия препаратами тестостерона с учетом противопоказаний
Прогноз	Зависит от заболевания, приведшего к гипогонадизму

Отдельно рассматривается проблема возрастного снижения продукции тестостерона или синдром **LOH** (англ. *Late Onset Hypogonadism*), который недавно обозначался как синдром **ADAM** (англ. *Androgen Deficiency in the Aging Male*).

Табл. 6.4. Причины первичного гипогонадизма у мужчин

Заболевание (синдром)	Характеристика
Синдром Клайнфелтера	Кариотип 47 ХХУ или мозаицизм 46ХУ/47ХХУ. Характерны евнухоидизм, гинекомастия (в 20 раз повышен риск рака грудной железы), уменьшение размеров яичек, азооспермия, нарушения интеллекта в 40 %
Синдром ХХ у мужчин	Клиническая картина аналогичная синдрому Клайнфелтера; распространенность 1:10000 новорожденных; причина — транслокация Х-У с присутствием только части У-хромосомы на Х
Крипторхизм	Распространенность постпубертатного крипторхизма — 0,5 % (у 10 % новорожденных яички не опущены в мошонку); двусторонний в 15 % случаев; 75 % мужчин с двусторонним крипторхизмом бесплодны; при интраабдоминальном крипторхизме 10 % риск рака яичка; лечение — орхидопексия (лучше до 18 месяцев жизни, обязательно — в возрасте 5 лет)
Орхит	Развивается у 25 % мужчин, переболевших свинкой, среди которых у 25–50 % развивается первичный гипогонадизм. Аутоиммунный орхит может сопутствовать другим аутоиммунным заболеваниям
Химио- и радиотерапия	Для яичек токсичны цитотоксичные алкилирующие агенты; гипогонадизм развивается у 50 % мужчин, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей. Перед ее назначением целесообразно криоконсервировать сперму
Лекарственные препараты	Сульфасалазин, колхицин, хронический алкоголизм
Тяжелые системные заболевания	Цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хроническая анемия, целиакия, болезнь Крона, СПИД, ревматоидный артрит, ХОЗЛ, кистозный фиброз, хроническая сердечная недостаточность

Табл. 6.5. Причины вторичного гипогонадизма у мужчин

Заболевание (синдром)	Характеристика
Синдром Калмана	Дефицит ЛГ, ФСГ, тестостерона, в 75 % аносмия. Причина – дефицит гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) вследствие нарушения миграции ГРГ-продуцирующих нейронов в гипоталамус. В части случаев выявляется мутация гена <i>KAL</i> на хромосоме Хр22.3. Распространенность 1:10000 мальчиков (мужчины: женщины — 4:1). На фоне введения ГРГ происходит нормализация уровня гонадотропинов и тестостерона
Синдром «фертильных евнухов» (Паскуалини)	Частичный дефицит ГРГ, которого оказывается достаточно для поддержания сперматогенеза, но не хватает для нормальной вирилизации. Характерен евнухоидный фенотип, в ряде случаев — бесплодие
Синдром Прадера-Вилли	Выраженное ожирение, психическая ретардация. Обусловлен делецией части унаследованной от отца хромосомы 15q
Хронический прием ряда лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды, анаболические стероиды, кокаин и другие наркотики, препараты, вызывающие гиперпролактинемия (нейролептики, метоклопрамид, ряд антидепрессантов, зидовудин и др.)
Тяжелые систем- ные заболевания	Инфаркт миокарда, сепсис, тяжелая травма головы, тяжелый стресс, анаболические стероиды
Гипофизарная недостаточность	При деструктивных процессах в гипоталамо-гипофизарной области (см. п. 2.6) гонадотропная функция выпадает одной из первых. У детей чаще всего — краниофарингиома, у взрослых — пролактинома

Эпидемиология

Наиболее частой причиной врожденного гипогонадизма у мужчин является синдром Клайнфелтера, распространенность которого составляет 1:500 живых новорожденных мальчиков. Значительно чаще встречается приобретенный гипогонадизм, распространенность которого среди мужчин достигает 20 %, но этот показатель в существенной мере зависит от использованных критериев диагностики

Табл. 6.6. Симптоматика гипогонадизма в зависимости от периода его возникновения

Изменения	Возникновение гипогонадизма	
	Допубертатный период	Постпубертатно
Кости	Евнухоидная высокорослость, остеопороз	Остеопороз
Гортань	Отсутствие мутации голоса	Без изменений
Оволосение	По женскому типу: горизонтальная граница пахового оволосения, отсутствие роста бороды, усов и роста волос на теле	Замедление роста волос или выпадение волос бороды и усов, в аксиллярной и паховой области, отсутствие андрогенной алопеции
Кожа	Сухая, бледная, отсутствие юношеских угрей	Атрофичная, бледная
Эритропоэз	Анемия	Анемия
Мускулатура	Недоразвита	Атрофия, уменьшение силы
Жировая ткань	Отложение по женскому типу	Перераспределение по женскому типу
Сперматогенез	Не инициируется, бесплодие	Угасает, бесплодие
Эякулят	Чаще аспермия	Ухудшение параметров спермограммы
Либи́до, потенция	Отсутствует	Ослабевает
Половой член	Инфантильный (длина < 5 см)	Без изменений
Яички	Мягкие, < 5 мл	Мягкие, < 15 мл
Мошонка	Не пигментирована, не выражена складчатость	Без изменений
Простата	Недоразвита	Атрофия

(нижняя граница нормы для уровня тестостерона) и обследованной популяции.

Клинические проявления

В первую очередь зависят от возраста развития гипогонадизма (табл. 6.6).

Диагностика

1. Клиническая картина гипогонадизма (табл. 6.6) в сочетании со специфическими проявлениями заболевания, приведшего к гипогонадизму (наследственные синдромы, соматические заболевания и прочее; табл. 6.4—6.5).

2. Сниженный уровень тестостерона (см. п. 6.2.2).

3. Высокий уровень ЛГ и ФСГ при первичном гипогонадизме, низкий при вторичном.

Дифференциальная диагностика

- ◆ Между заболеваниями, приведшими к гипогонадизму.
- ◆ Гипогонадизм, не связанный с патологией яичек и нарушением продукции гонадотропинов: гиперпролактинемия, гиперпродукция эстрадиола (опухоли яичек, надпочечников, печени) и проч.

Лечение

Заместительная терапия препаратами андрогенов. Абсолютными противопоказаниями к ее назначению являются рак простаты и грудной железы, относительными — доброкачественная гиперплазия простаты, полицитемия и синдром апноэ во сне. Перед планированием назначения терапии андрогенами необходимо проведение ректального исследования простаты, пальпация грудных желез, определение простат-специфического антигена, уровня гемоглобина и гематокрита, а также липидного спектра.

Существует достаточно много лекарственных форм тестостерона. **Смесь эфиров тестостерона** (сустанон, омнадрен) вводится в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в 2—4 недели. В виде таблетированных препаратов может назначаться **тестостерона андеканоат** (40 мг 3 раза в день). Кроме того, существуют трансдермальные системы, подкожные имплантанты, гели и другие лекарственные формы.

Мониторинг заместительной терапии тестостероном подразумевает клиническое исследование, ректальное исследование простаты, определение уровня простат-специфического антигена у лиц старше 45 лет, уровня гемоглобина и гематокрита и липидного спектра. Эти

исследования проводятся через 3 месяца после начала лечения, а затем с интервалом в 6–12 месяцев.

Прогноз

Зависит от конкретного заболевания, приведшего к гипогонадизму.

6.4. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Стойкая невозможность достижения и/или поддержания эрекции полового члена, достаточной для осуществления полового акта (табл. 6.7).

Табл. 6.7. Эректильная дисфункция

Этиология и патогенез	Психогенная дисфункция, лекарственные препараты, интоксикации, эндокринные и неврологические заболевания, сосудистая патология
Эпидемиология	10 % мужчин, >50 % мужчин в возрасте >70 лет
Основные клинические проявления	Нарушение эрекции в сочетании с симптомами заболеваний, приведших к эректильной дисфункции
Диагностика	Анамнез, осмотр гениталий с пальпацией яичек, тестостерон, ЛГ, ФСГ, пролактин, гликемия, ТТГ, печеночные трансаминазы, креатинин; доплеровское УЗИ полового члена; диагностические интракавернозные инъекции вазодилататоров
Дифференциальная диагностика	Между причинами, вызвавшими эректильную дисфункцию
Лечение	Этиотропное лечение (например, заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме) и/или симптоматическое (ингибиторы фосфодиэстеразы, интракавернозные инъекции простагландина E1 (реваскуляризационные операции, протезирование полового члена)
Прогноз	Определяется причиной, вызвавшей эректильную дисфункцию

Этиология

Органические нарушения являются причиной эректильной дисфункции в 50–70 % случаев. Основные причины эректильной дисфункции приведены в табл. 6.8.

Табл. 6.8. Причины эректильной дисфункции

Психологические	Стресс, боязнь, психические расстройства
Лекарственные препараты, интоксикации	Алкоголь, гипотензивные препараты (диуретики, β-адренолокаторы), циметидин, марихуана, героин, метадон, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, дигоксин, эстрогены
Эндокринные заболевания	Гипогонадизм, гиперпролактинемия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы
Неврологические заболевания	Патология спинного мозга, периферическая и автономная нейропатия, рассеянный склероз
Сосудистая патология	Окклюзионные заболевания сосудов, травма, сахарный диабет, венозная недостаточность
Другие причины	Гемохроматоз, истощающие заболевания, аномалии строения полового члена, простатэктомия

Патогенез

Причины первичных **психогенных нарушений эрекции** чаще лежат в социальной сфере и воспитании. Вторичные нарушения возникают остро и связаны с конкретной ситуацией, партнершей, страхом и воспоминанием о неудачном опыте. На **нарушение кровоснабжения** полового члена приходится 50–80 % случаев эректильной дисфункции органического генеза. Они могут быть обусловлены нарушением артериального притока (атеросклероз) или нарушением окклюзии кавернозных тел. Эректильная дисфункция сопровождает многие **неврологические заболевания**. Эрекция сохраняется у 95 % больных с повреждением верхних отделов спинного мозга и только у 25 % с повреждением крестцового отдела. **Эндокринные заболевания** обуславливают примерно 5 % от всех случаев эректильной дисфункции,

тем не менее среди мужчин с эндокринной патологией распространенность нарушений эрекции достаточно высока. Так, среди больных сахарным диабетом со стажем заболевания более 6 лет распространенность эректильной дисфункции составляет 50 %.

Эпидемиология

Встречается у 10 % мужчин и более чем у 50 % мужчин в возрасте старше 70 лет. В возрасте 40 лет 5 % мужчин указывают на полную и 15 % на частичную эректильную дисфункцию. Распространенность эректильной дисфункции вдвое превышает частоту ИБС.

Клинические проявления

Нарушение эрекции возможно в сочетании с симптомами гипогонадизма (п. 6.3) или заболеваний, приведших к эректильной дисфункции.

Диагностика

1. Анамнез. Выясняется время начала эректильной дисфункции, ее длительность и прогрессирование (внезапное начало характерно для психогенной дисфункции), наличие ночных и утренних эрекций (их отсутствие свидетельствует в пользу органической природы дисфункции), симптомов гипогонадизма (снижение либидо). Выясняется количество потребляемого алкоголя, других психоактивных средств и лекарственных препаратов.

2. Физикальное обследование: пальпация яичек, исключение аномалий строения полового члена.

3. Лабораторное обследование: уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, гликемии натощак, ТТГ, печеночных трансаминаз, креатинина и др.

4. Инструментальное обследование (по показаниям): доплеровское УЗИ полового члена (оценка артериального и венозного кровотока); интракавернозные инъекции вазодилататоров (папаверин, простагландин E1) — появление эрекции исключает сосудистый генез дисфункции.

Дифференциальная диагностика

Между причинами, вызвавшими эректильную дисфункцию.

Лечение

1. Этиотропное лечение: заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме, дофаминомиметиками при гиперпролактинемии, психотерапия и т.д.

2. Симптоматическое лечение:

- ингибиторы фосфодиэстеразы (силденафил, тадалафил, варденафил);
- интракавернозные инъекции простагландина E1;
- хирургическое лечение (реваскуляризация, протезирование полового члена).

Прогноз

Определяется причиной, вызвавшей эректильную дисфункцию.

6.5. ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия представляет собой доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин диаметром более 2 см. Гинекомастия не является самостоятельным заболеванием, а представляет собой симптом других болезней. **Истинную гинекомастию** необходимо дифференцировать от **ложной гинекомастии**, или липомастии, при которой увеличение грудной железы происходит за счет жировой ткани. При истинной гинекомастии грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, т.е. макроскопически представляет собой увеличение железистой и стромальной ткани. Истинная гинекомастия подразделяется на физиологическую (у новорожденных, пубертатная и старческая) и патологическую (табл. 6.9).

Табл. 6.9. Гинекомастия

Этиология	Физиологическая (неонатальная, юношеская), лекарственные препараты (эстрогены, спиронолактон, алкоголь, наркотики), опухоли (эстроген- и ХГ-продуцирующие), эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, синдром Кушинга), системные заболевания (цирроз печени) и прочее.
Патогенез	Относительный или абсолютный избыток эстрогенов
Эпидемиология	Пубертатная гинекомастия — у 50–70 % здоровых мальчиков в возрасте 13–14 лет. Среди мужчин моложе 30 лет ≈ 30 %, старше 45 лет ≈ 50 %

Окончание табл. 6.9

Основные клинические проявления	Увеличение грудных желез, чувство давления, раздражимость сосков
Диагностика	1. Пальпация грудных желез, яичек, симптомы гипогонадизма, системных заболеваний 2. Тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, пролактин, ГСПГ, ХГЧ, печеночные трансаминазы 3. УЗИ грудных желез и яичек
Дифференциальная диагностика	Опухоль грудной железы, ложная гинекомастия, а также выявление причины гинекомастии
Лечение	1. Неонатальная и пубертатная гинекомастия не требует лечения и самопроизвольно исчезает 2. Если возможно — ликвидация фактора, вызвавшего гинекомастию 3. Мастэктомия при выраженной, стойко сохраняющейся гинекомастии в связи с косметическими проблемами и/или выраженным раздражением сосков
Прогноз	При неонатальной и пубертатной формах — благоприятный. В остальных случаях зависит от ее причины

Этиология

Причиной гинекомастии могут быть многочисленные факторы окружающей среды и заболевания. Основные из них перечислены в табл. 6.10.

Патогенез

Общим в патогенезе гинекомастии является избыток в организме мужчины эстрогенов — абсолютный или относительный. Гинекомастия **новорожденных** связана с циркуляцией в крови избытка плацентарных эстрогенов и редко бывает персистирующей. Причиной наиболее часто встречающейся пубертатной или **юношеской гинекомастии** является избыточная активность ароматазы, которая осуществляет конверсию тестостерона в эстрогены.

Табл. 6.10. Причины гинекомастии

Физиологическая гинекомастия	— Неонатальная — Пубертатная — Семейная — Идиопатическая
Лекарственные препараты	— Эстрогены, антиандрогены, тестостерон — Спиронолактон, ингибиторы АПФ, дигоксин, антагонисты кальция — Алкилирующие агенты — Алкоголь, марихуана, героин, метадон — Циметидин — Кетоконазол, метронидазол, противотуберкулезные препараты — Трициклические антидепрессанты, антагонисты дофамина, опиаты, бензодиазепины
Гипогонадизм	Первичный, вторичный (см. п. 6.3)
Опухоли	— Эстроген- и андрогенпродуцирующие яичка и надпочечника — ХГЧ-продуцирующие яичка (эктопированная герминома)
Эндокринные заболевания	— Тиреотоксикоз — Синдром Кушинга — Акромегалия
Системные заболевания	— Цирроз печени — Хроническая почечная недостаточность — ВИЧ-инфекция
Прочее	— Травма грудной клетки — <i>Herpes zoster</i> в области грудной клетки — Ожирение

Гинекомастия может развиваться практически при любой из форм гипогонадизма. При врожденных формах происходит избыточная ароматизация надпочечниковых андрогенов при отсутствии или дефиците подавляющего эффекта тестостерона. При вторичном гипогонадизме и гиперпролактинемии гинекомастия встречается достаточно редко.

Гинекомастия часто развивается при **хронических системных заболеваниях**. При циррозе печени повышенный уровень эстрогенов обусловлен избыточной ароматизацией андростендиона в результате повышения синтеза глобулина, связывающего половые гормоны

(ГСПГ). Возможными причинами развития гинекомастии при **тиреотоксикозе** является усиление периферической ароматизации андрогенов.

Эстрогенные препараты стимулируют рост грудной железы непосредственно. **Спиринолактон** метаболизируется в канренон, который является конкурентным антагонистом рецепторов эстрадиола. **Циметидин** оказывает не только антиандрогенное действие, но и снижает 2-гидроксилирование эстрадиола, что приводит к 20 % повышению уровня последнего. Другие препараты вызывают гипогонадизм, воздействуя как ингибиторы синтеза тестостерона (кетоконазол), повреждая клетки Лейдига (цитостатики), вызывая гиперпролактинемия (нейролептики).

Эпидемиология

Встречается у 50–70 % здоровых мальчиков в возрасте 13–14 лет (пубертатная гинекомастия). В целом распространенность гинекомастии среди мужчин моложе 30 лет составляет около 30 % и достигает 50 % среди мужчин старше 45 лет.

Клинические проявления

При гинекомастии новорожденных определяется небольшое увеличение грудных желез. В ряде случаев при этом могут определяться молозивоподобные выделения, что связано с персистирующей гиперпролактинемией. Как правило, гинекомастия протекает бессимптомно или проявляется чувством давления и повышенной чувствительностью сосков. Типично концентрическое увеличение грудной железы, которое определяется как параареолярное уплотнение, ограниченное от окружающей жировой клетчатки. В 80 % случаев гинекомастия двусторонняя. При одностороннем увеличении грудной железы возрастает вероятность опухолевого процесса. Для эстроген- и ХГ-продуцирующих опухолей характерно быстрое внезапное увеличение грудных желез в сочетании с болями, чувством давления.

Диагностика

1. Физикальное обследование: пальпация грудных желез, яичек, оценка развития вторичных половых признаков (симптомы гипогонадизма), поиск клинических признаков системных заболеваний. При опросе обращают внимание на принимаемые лекарственные препараты и пищевые добавки, употребление алкоголя, наркотиков.

2. Лабораторное исследование: тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, пролактин, ГСПГ, ХГЧ, печеночные трансаминазы.

УЗИ грудных желез позволяет дифференцировать истинную и ложную гинекомастию, выявить опухоль грудной железы. **УЗИ** яичек необходимо для исключения их опухолей.

Дифференциальная диагностика

Опухоль грудной железы, ложная гинекомастия, а также выявление причины гинекомастии.

Лечение

- ◆ Неонатальная и пубертатная гинекомастии не требуют лечения и самопроизвольно исчезают.
- ◆ Патологическая гинекомастия может разрешиться после ликвидации вызвавшего ее фактора (отмена лекарственного препарата, компенсация основного заболевания и т.д.).
- ◆ Лечение может понадобиться при выраженной, стойко сохраняющейся гинекомастии в связи с косметическими проблемами и/или выраженным раздражением сосков. В этих случаях речь, как правило, идет о мастэктомии, поскольку попытки консервативного лечения (тамоксифен, кломифен, даназол), чаще всего безуспешны. Кроме того, хирургическое лечение гинекомастии в связи с высоким риском развития рака необходимо при синдроме Клайнфелтера.

Прогноз

При неонатальной и пубертатной формах — благоприятный. В последнем случае гинекомастия в течение 2 лет регрессирует у 75 % пациентов, а на протяжении трех лет еще у 15 %. Прогноз патологической гинекомастии зависит от ее причины, которая может быть устранимой (наркомания, прием лекарственного препарата, который можно отменить) и неустранимой (цирроз печени).

Глава 7

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

7.1. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) — группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения секреции и/или эффективности действия инсулина. Хроническая гипергликемия, развивающаяся при СД, сопровождается развитием осложнений со стороны многих органов и систем, в первую очередь, со стороны сердца, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервов. СД в общей сложности страдают 5–6 % населения. В экономически развитых странах мира каждые 10–15 лет число больных СД возрастает в 2 раза. Ожидаемая продолжительность жизни при СД снижается на 10–15 %.

Причины развития СД широко варьируют. В подавляющем большинстве случаев СД развивается либо вследствие абсолютного дефицита инсулина (*сахарный диабет 1 типа* — СД-1), либо вследствие снижения чувствительности периферических тканей к инсулину в сочетании с секреторной дисфункцией β -клеток поджелудочной железы (*сахарный диабет 2 типа* — СД-2). В ряде случаев отнесение пациента к СД-1 или СД-2 затруднено, тем не менее на практике более значима компенсация СД, а не точное установление его типа. Этиологическая классификация выделяет четыре основных клинических класса СД (табл. 7.1).

Наиболее часто встречающиеся СД-1 (п. 7.5), СД-2 (п. 7.6) и гестационный СД (п. 7.9) обсуждаются в отдельных главах. На **другие специфические типы** приходится всего около 1 % случаев СД. Этиология и патогенез этих типов СД представляется более изученной по сравнению с СД-1 и особенно СД-2. Ряд вариантов СД обусловлено моногенно наследуемыми **генетическими дефектами функции β -клеток**. Сюда относятся различные варианты аутосомно-доминантно наследуемого синдрома MODY (англ. *maturity onset diabetes of the young* — диабет взрослого типа у молодых), которые характеризуются нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей.

Табл. 7.1. Классификация сахарного диабета

I. Сахарный диабет 1 типа (деструкция β-клеток, обычно приводящая к абсолютной недостаточности инсулина) А. Аутоиммунный В. Идиопатический II. Сахарный диабет 2 типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной недостаточностью инсулина до преимущественного секреторного дефекта с резистентностью к инсулину или без нее) III. Другие специфические типы А. Генетические дефекты функции β-клеток В. Генетические дефекты в действии инсулина
С. Болезни экзокринной части поджелудочной железы Д. Эндокринопатии Е. Сахарный диабет, индуцированный лекарствами и химикатами Ф. Инфекции Г. Редкие формы иммуноопосредованного диабета Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом IV. Гестационный сахарный диабет

Казуистически редко встречаются **генетические дефекты действия инсулина**, связанные с мутацией рецептора инсулина (лепречаунизм, синдром Рабсона-Мандехолла). СД закономерно развивается при **заболеваниях экзокринной части поджелудочной железы**, приводящих к деструкции β -клеток (панкреатит, панкреатэктомия, кистозный фиброз, гемохроматоз), а также при ряде эндокринных заболеваний, при которых происходит избыточная продукция контринсулярных гормонов (акромегалия, синдром Кушинга). **Лекарственные препараты и химикаты** (вакор, пентамидин, никотиновая кислота, диазоксид и др.) редко являются причиной СД, но могут способствовать манифестации и декомпенсации заболевания у лиц с инсулинорезистентностью. Ряд **инфекционных заболеваний** (краснуха, цитомегалия, коксаки- и аденовирусная инфекция) могут сопровождаться деструкцией β -клеток, при этом у большинства пациентов определяются иммуногенетические маркеры СД-1. К **редким формам иммуноопосредованного диабета** относят СД, развивающийся у пациентов со «stiff-man»-синдромом (аутоиммунное неврологическое заболевание), а также СД вследствие воздействия аутоантител к рецепторам инсулина. Различные варианты СД с повышенной частотой встречаются при

многих генетических синдромах, в частности, при синдромах Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Вольфрама, Прадера-Вилли и ряде других.

7.2. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Инсулин синтезируется и секретируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖЖ). Кроме того, островки Лангерганса секретируют глюкагон (α -клетки), соматостатин (δ -клетки) и панкреатический полипептид (PP-клетки). Гормоны островковых клеток взаимодействуют между собой: глюкагон в норме стимулирует секрецию инсулина, а соматостатин подавляет секрецию инсулина и глюкагона. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей (А-цепь — 21 аминокислота; В-цепь — 30 аминокислот) (рис. 7.1). Синтез инсулина начинается с образования **проинсулина**, который расщепляется протеазой с образованием **проинсулина**. В секреторных гранулах аппарата Гольджи проинсулин расщепляется на инсулин и **С-пептид**, которые высвобождаются в кровь в процессе экзоцитоза (рис. 7.2).

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Высвобождение инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови происходит **двухфазно** (рис. 7.3). Первая, или острая, фаза длится несколько минут, и она связана с высвобождением накопив-

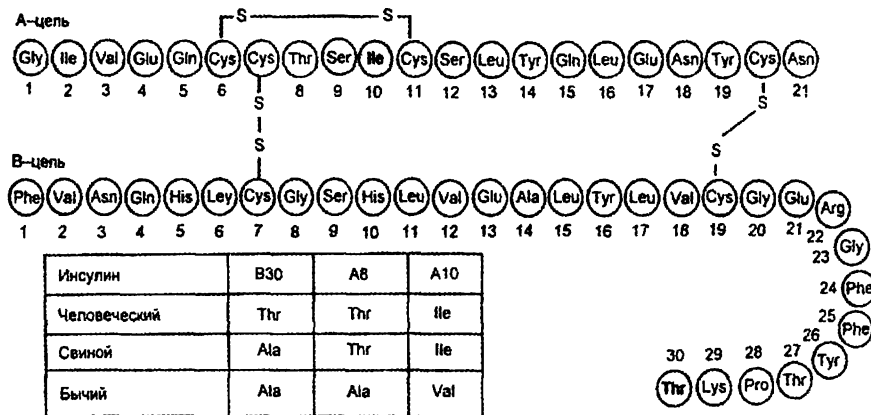


Рис. 7.1. Схема первичной структуры молекулы инсулина

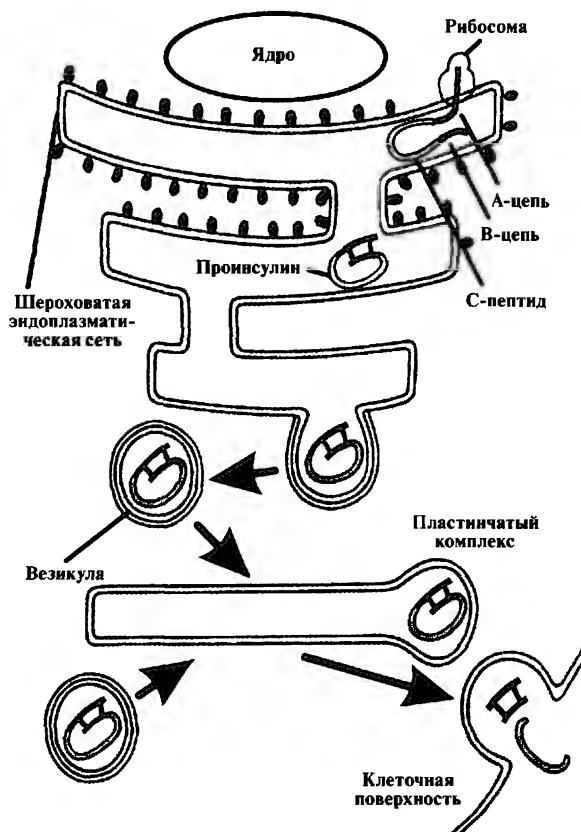


Рис. 7.2. Схема биосинтеза инсулина

шегося в β -клетке инсулина в период между приемами пищи. Вторая фаза продолжается до тех пор, пока уровень гликемии не достигнет нормального тощакового (3,3–5,5 ммоль/л). Сходным образом на β -клетку воздействуют препараты сульфонилмочевины.

По портальной системе инсулин достигает **печени** — своего главного органа-мишени. Печеночные рецепторы связывают половину секретированного гормона. Другая половина, попадая в системный кровоток, достигает мышц и жировой ткани. Большая часть инсулина (80 %) подвергается протеолитическому распаду в печени, остальная — в почках, и лишь незначительное количество метаболизируется непосредственно мышечными и жировыми клетками. В норме ПЖЖ

взрослого человека секретирует 35–50 Ед инсулина в сутки, что составляет 0,6–1,2 Ед на 1 кг массы тела. Эта секреция подразделяется на пищевую и базальную. **Пищевая секреция** инсулина соответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, т.е. за счет нее обеспечивается нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи. Количество пищевого инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов — около 1–2,5 Ед

на 10–12 г углеводов (1 хлебная единица — ХЕ). **Базальная секреция инсулина** обеспечивает оптимальный уровень гликемии и анаболизма в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретируется со скоростью примерно 1 Ед/ч, при длительной физической нагрузке или длительном голодании она существенно уменьшается. На пищевой инсулин приходится не менее 50–70 % суточной продукции инсулина (рис. 7.4).

Секреция инсулина подвержена не только пищевым, но и **суточ-**

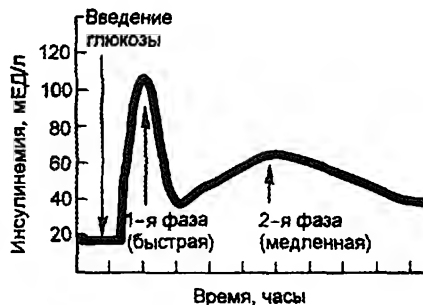


Рис. 7.3. Двухфазное высвобождение инсулина под воздействием глюкозы

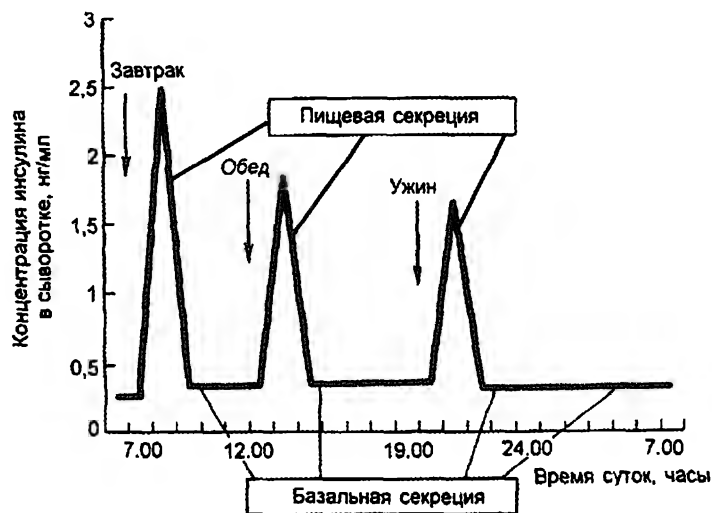


Рис. 7.4. Схема суточной продукции инсулина в норме

ным колебаниям: потребность в инсулине повышается в ранние утренние часы, а в дальнейшем постепенно падает в течение дня. Так, на завтрак на 1 ХЕ секретируется 2,0–2,5 Ед инсулина, на обед — 1,0–1,5 Ед, а на ужин — 1,0 ЕД. Одной из причин такого изменения чувствительности к инсулину является высокий уровень ряда контринсулярных гормонов (в первую очередь кортизола) в утренние часы, который постепенно падает до минимального в начале ночи.

Основными **физиологическими эффектами инсулина** являются стимуляция переноса глюкозы через мембраны клеток инсулинзависимых тканей. Основными органами-мишенями инсулина являются печень, жировая ткань и мышцы. К инсулиннезависимым тканям, поступление глюкозы в которые не зависит от эффектов инсулина, в первую очередь относятся центральная и периферическая нервная система, эндотелий сосудов, клетки крови и др. Инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах, синтез жиров в печени и жировой ткани, синтез белков в печени, мышцах и других органах. Все эти изменения направлены на утилизацию глюкозы, что приводит к снижению ее уровня в крови. Физиологическим антагонистом инсулина является **глюкагон**, который стимулирует мобилизацию гликогена и жиров из депо; в норме уровень глюкагона меняется реципрокно продукции инсулина.

Биологические эффекты инсулина опосредованы его **рецепторами**, которые расположены на клетках-мишенях. Рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, состоящий из четырех субъединиц. При высоком уровне инсулина в крови число его рецепторов по принципу понижающей регуляции снижается, что сопровождается снижением чувствительности клетки к инсулину. После связывания инсулина с клеточным рецептором образовавшийся комплекс поступает внутрь клетки. Далее внутри мышечной и жировой клетки инсулин вызывает мобилизацию внутриклеточных везикул, которые содержат **транспортер глюкозы GLUT-4**. В результате этого везикулы перемещаются к клеточной поверхности, где GLUT-4 выполняет функцию входного отверстия для глюкозы. Аналогичное действие на GLUT-4 оказывает физическая нагрузка.

7.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Лабораторная диагностика СД базируется на определении уровня глюкозы крови, при этом критерии диагностики едины для всех

типов и вариантов СД (табл. 7.2). Данные других лабораторных исследований (уровень глюкозурии, определение уровня гликированного гемоглобина) для верификации диагноза СД использоваться не должны. Диагноз СД может быть установлен на основании двукратного обнаружения одного из **трех критериев**:

1. При явных симптомах СД (полиурия, полидипсия) и уровне глюкозы в цельной капиллярной крови более 11,1 ммоль/л вне зависимости от времени суток и предшествовавшего приема пищи.

2. При уровне глюкозы в цельной капиллярной крови натощак более 6,1 ммоль/л.

3. При уровне глюкозы в цельной капиллярной крови через 2 часа после приема 75 грамм глюкозы (оральный глюкозотолерантный тест) более 11,1 ммоль/л.

Табл. 7.2. Критерии диагностики сахарного диабета

		Глюкоза цельной крови, ммоль/л		Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	
		венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет	натощак	≥ 6,1	≥ 6,1	≥ 7,0	≥ 7,0
	через 2 часа	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1	≥ 12,2
Нарушение толерантности к глюкозе	натощак	< 6,1	< 6,1	< 7,0	< 7,0
	через 2 часа	≥ 6,7; < 10,0	≥ 7,8; < 11,1	≥ 7,8; < 11,1	≥ 8,9; < 12,2
Нарушенная гликемия натощак	натощак	≥ 5,6; < 6,1	≥ 5,6; < ,1	≥ 6,1; < 7,0	≥ 6,1; < 7,0
	через 2 часа	< 6,7	< 7,8	< 7,8	< 8,9

Наиболее важным и значимым тестом в диагностике СД является определение уровня гликемии натощак (минимум 8 часов голодания). В РФ уровень гликемии, как правило, оценивается в цельной крови. Во многих странах широко используется определение уровня глюкозы

в плазме крови. **Оральному глюкозотолерантному тесту** (ОГТТ; определение уровня глюкозы через 2 часа после приема внутрь растворенных в воде 75 граммов глюкозы) в этом плане придается меньшее значение. Тем не менее на основании ОГТТ диагностируется **нарушение толерантности к глюкозе** (НТГ). НТГ диагностируется если уровень гликемии цельной капиллярной крови натощак не превышает 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой оказывается выше 7,8 ммоль/л, но ниже 11,1 ммоль/л. Другим вариантом нарушения углеводного обмена является **нарушенная гликемия натощак** (НГНТ). Последняя устанавливается если уровень гликемии цельной капиллярной крови натощак находится в пределах 5,6–6,0 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой меньше 7,8 ммоль/л). НТГ и НГНТ в настоящее время объединяют термином **предиабет**, поскольку у обеих категорий пациентов высок риск манифестации СД и развития диабетической макроангиопатии.

Для диагностики СД уровень гликемии должен определяться стандартными лабораторными методами. При интерпретации показателей гликемии следует иметь в виду, что натощак уровень глюкозы в цельной венозной крови соответствует ее уровню в цельной капиллярной. После приема пищи или ОГТТ ее уровень в венозной крови примерно на 1,1 ммоль/л ниже, чем в капиллярной. Содержание глюкозы в плазме примерно на 0,84 ммоль/л выше, чем в цельной крови. С целью оценки компенсации и адекватности терапии СД уровень гликемии оценивается в капиллярной крови при помощи портативных **глюкометров** самими пациентами, их родственниками или медицинским персоналом.

При любом типе СД, а также при значительной нагрузке глюкозой может развиваться **глюкозурия**, которая является следствием превышения порога реабсорбции глюкозы из первичной мочи. Порог реабсорбции глюкозы значительно индивидуально варьирует ($\approx 9\text{--}10$ ммоль/л). Как отдельно взятый показатель глюкозурия для постановки диагноза СД использоваться не должна. В норме, за исключением случаев значительной пищевой нагрузки рафинированными углеводами, глюкозурия не встречается.

Производство **кетонových тел** (ацетон, ацетоацетат, β -гидроксibuтират) значительно интенсифицируется при абсолютном дефиците инсулина. При декомпенсации СД-1 может определяться выраженная **кетонурия** (исследуется при помощи тест-полосок, которые опускаются в мочу). Легкая (следовая) кетонурия может определяться у здоровых людей при голодании и безуглеводной диете.

Важным лабораторным показателем, который используется для дифференциальной диагностики типов СД, а также для выявления формирования дефицита инсулина у пациентов с СД-2, является уровень **С-пептида**. По уровню С-пептида в крови можно косвенно судить об инсулинсекретирующей способности β -клеток ПЖЖ. Последние продуцируют проинсулин, от которого перед секрецией отщепляется С-пептид, попадающий в кровь в одинаковых количествах с инсулином. Инсулин на 50 % связывается в печени и имеет время полужизни в периферической крови около 4 мин. С-пептид из кровотока печенью не удаляется и имеет время полужизни в крови около 30 мин. Кроме того, он не связывается клеточными рецепторами на периферии. Поэтому определение уровня С-пептида является более надежным тестом для оценки функции инсулярного аппарата. Уровень С-пептида наиболее информативно исследовать на фоне стимуляционных проб (после приема пищи или введения глюкагона). Тест неинформативен, если он проводится на фоне выраженной декомпенсации СД, поскольку выраженная гипергликемия оказывает токсическое действие на β -клетки (глюкозотоксичность). Инсулинотерапия в течение нескольких предшествовавших дней на результаты теста никак не повлияет.

Основной целью лечения любого типа СД является предотвращение его поздних осложнений, которое может быть достигнуто на фоне его стабильной компенсацией по ряду параметров (табл. 7.3). Основным критерием качества компенсации углеводного обмена при СД является уровень **гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA1c)**. Последний представляет собой гемоглобин, нековалентно связанный с глюкозой. В эритроциты глюкоза поступает независимо от инсулина, и гликозилирование гемоглобина является необратимым процессом, а его степень прямо пропорциональна концентрации глюкозы, с которой он контактировал на протяжении 120 дней своего существования. Небольшая часть гемоглобина гликозилируется и в норме; при СД она может быть значительно повышена. Уровень HbA1c, в отличие от уровня глюкозы, который постоянно меняется, интегрально отражает гликемию на протяжении последних 3–4 месяцев. Именно с таким интервалом и рекомендуется определение уровня HbA1c с целью оценки компенсации СД.

Хроническая гипергликемия является далеко не единственным фактором риска развития и прогрессирования поздних осложнений СД. В связи с этим **оценка компенсации СД** базируется на комплексе

лабораторных и инструментальных методов исследования (табл. 7.3). Помимо показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, наиболее важное значение имеют уровень артериального давления и липидный спектр крови.

Табл. 7.3. Критерии компенсации сахарного диабета

Показатель	Значение
HbA1c	< 7 %
Уровень гликемии цельной капиллярной крови натощак	5,0–7,2 ммоль/л
Уровень гликемии цельной капиллярной крови через 2 часа после начала еды	< 10 ммоль/л
Систолическое артериальное давление	< 130 ммHg
Диастолическое артериальное давление	< 80 ммHg
Уровень липопротеинов низкой плотности	< 2,6 ммоль/л
Уровень триглицеридов	< 1,7 ммоль/л
Уровень липопротеинов высокой плотности	> 1,1 ммоль/л

Помимо приведенных критериев компенсации, при планировании целей лечения СД необходим индивидуальный подход. Вероятность развития и прогрессирования поздних осложнений СД (особенно микроангиопатии) возрастает с увеличением длительности заболевания. Таким образом, если у детей и молодых пациентов, стаж диабета которых в дальнейшем может достигнуть нескольких десятков лет, необходимо добиваться оптимальных показателей гликемии, то у пациентов, у которых СД манифестировал в пожилом и старческом возрасте, жесткая эугликемическая компенсация, значительно повышающая риск гипогликемий, не всегда целесообразна.

7.4. ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА И ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Препараты инсулина жизненно необходимы пациентам с СД-1; кроме того, их получает до 40 % пациентов с СД-2. К общим показаниям для назначения инсулинотерапии при СД, многие из которых фактически перекрываются одно другим, относятся:

1. Сахарный диабет I типа

2. Панкреатэктомия

3. Кетоацидотическая и гиперосмолярная кома

4. При сахарном диабете 2 типа:

- явные признаки дефицита инсулина, такие как прогрессирующее снижение массы тела и кетоз, выраженная гипергликемия;
- большие хирургические вмешательства;
- острые макроваскулярные осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена и пр.) и тяжелые инфекционные заболевания, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена;
- уровень гликемии натощак более 15–18 ммоль/л;
- отсутствие стойкой компенсации, несмотря на назначение максимальных суточных доз различных таблетированных сахароснижающих препаратов;
- поздние стадии поздних осложнений СД (тяжелая полинейропатия и ретинопатия, хроническая почечная недостаточность).

5. Невозможность добиться компенсации гестационного СД с помощью диетотерапии.

По происхождению препараты инсулина могут быть классифицированы на три группы:

животные инсулины (свиные);

человеческие инсулины (полусинтетические, генно-инженерные);

аналоги инсулинов (лизпро, аспарт, гларгин, детемир).

Прогресс технологий производства человеческих инсулинов привел к тому, что использование **свиных инсулинов** (отличается от человеческого одной аминокислотой) в последнее время существенно сократилось. Свиной инсулин может быть использован для производства человеческого инсулина **полусинтетическим методом**, который подразумевает замену одной отличающейся аминокислоты в его молекуле. Наиболее высоким качеством отличаются **генно-инженерные** человеческие инсулины. Для их получения участок генома человека, ответственный за синтез инсулина, ассоциируют с геномом *E.coli* или дрожжевой культуры, в результате чего последние начинают продуцировать человеческий инсулин. Создание **аналогов инсулина** при помощи перестановок различных аминокислот преследовало цель получения препаратов с заданной и наиболее благоприятной фармакокинетикой. Так, инсулин лизпро (Хумалог) является аналогом

инсулина ультракороткого действия, при этом его сахароснижающий эффект развивается уже спустя 15 минут после инъекции. Аналог инсулина гларгин (Лантус), напротив, характеризуется длительным действием, которое продолжается на протяжении суток, при этом особенностью кинетики препарата является отсутствие выраженных пиков концентрации в плазме. Большинство использующихся в настоящее время препаратов инсулина и его аналогов выпускаются в **концентрации** 100 Ед/мл. По **длительности действия** инсулины подразделяются на 4 основные группы (табл. 7.4):

Табл. 7.4. Фармакокинетика препаратов и аналогов инсулина

Инсулины	Препарат	Начало действия	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч
Ультракороткого действия	ЛизПро (Хумалог)	15 мин	0,5–2 ч	3–4 ч
	Аспарт (Новорапид)			
Короткого действия	Актрапид НМ	30 мин	1–3 ч	6–8 ч
	Хумулин R			
	Инсуман Рапид			
Средней продолжительности действия	Протафан НМ	1,5 ч	4–12 ч	24 ч
	Хумулин NPH	1 ч	2–8 ч	18–20 ч
	Инсуман Базал	1 ч	3–4 ч	11 – 20 ч
Длительного действия	Гларгин (Лантус)	1 ч	24 ч	
	Детемир (Левемир)	3–4 ч	24 ч	

1. Ультракороткого действия (лизпро, аспарт).
2. Короткого действия (простой человеческий инсулин).
3. Средней продолжительности действия (инсулины на нейтральном протамине Хагедорна).

4. Длительного действия (гларгин, детемир).

5. Смеси инсулинов различной продолжительности действия (Новомикс-30, Хумулин-М3, Хумалог-Микс-25).

Препараты **ультракороткого действия** [лизпро (Хумалог), аспарт (Новорапид)] являются аналогами инсулина. Их преимуществами являются быстрое развитие сахароснижающего эффекта после инъекции (через 15 минут), что позволяет делать инъекцию непосредственно перед едой или даже сразу после еды, а также короткая продолжительность действия (менее 3 часов), что снижает риск развития гипогликемии. Препараты **короткого действия** (простой инсулин, инсулин-регуляр) представляют собой раствор, содержащий инсулин в концентрации 100 Ед/мл. Инъекция простого инсулина делается за 30 минут до еды; длительность действия составляет порядка 4–6 часов. Препараты ультракороткого и короткого действия могут вводиться подкожно, внутримышечно и внутривенно.

Среди препаратов **средней продолжительности действия** чаще всего используются препараты на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ). НПХ представляет собой белок, который нековалентно адсорбирует инсулин, замедляя его всасывание из подкожного депо. Эффективная продолжительность действия инсулинов НПХ обычно составляет около 12 часов; они вводятся только подкожно. Инсулин НПХ представляет собой суспензию, в связи с чем в отличие от простого инсулина во флаконе он мутный, а при длительной стоянии образуется взвесь, которую необходимо тщательно перемешать перед инъекцией. Инсулины НПХ в отличие от других препаратов пролонгированного действия можно в любых соотношениях смешивать с инсулином короткого действия (простым инсулином), при этом фармакокинетика компонентов смеси не изменится, поскольку НПХ не будет связывать дополнительные количества простого инсулина (рис. 7.5). Кроме того, протамин используется для приготовления стандартных смесей аналогов инсулина (Новомикс-30, Хумалог-Микс-25).

Среди препаратов длительного действия в настоящее время активно используют аналоги инсулина **гларгин** (Лантус) и **детемир** (Левемир). Благоприятная особенность фармакокинетики этих препаратов заключается в том, что в отличие от инсулинов НПХ они обеспечивают более равномерное и длительное поступление препарата из подкожного депо. В связи с этим гларгин может назначаться всего один раз в день, при этом практически независимо от времени суток.

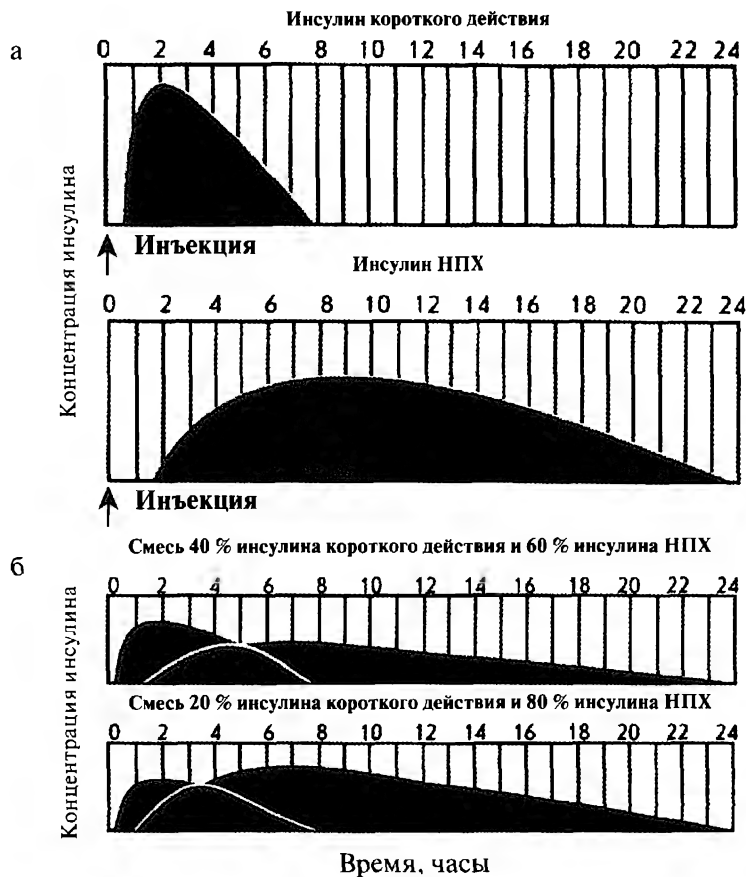


Рис. 7.5. Фармакокинетика различных препаратов инсулина:
а) монокомпонентных; б) стандартных смесей инсулинов

Помимо монокомпонентных препаратов инсулина, в клинической практике широко используются **стандартные смеси**. Как правило, речь идет о смесях короткого или ультракороткого инсулина с инсулином средней продолжительности действия. Например, препарат «Хумулин-М3» содержит в одном флаконе 30 % простого инсулина и 70 % инсулина НПХ; препарат «Новомикс-30» содержит 30 % инсулина аспарт и 70 % кристаллической протаминовой суспензии инсулина аспарт; препарат «Хумалог-Микс-25» содержит 25 % инсулина лизпро и 75 % протаминовой суспензии инсулина лизпро. Преимуществом

стандартных смесей инсулинов является замена двух инъекций одной и несколько большая точность дозировки компонентов смеси; недостатком — невозможность индивидуального дозирования отдельных компонентов смеси. Это определяет предпочтительность использования стандартных смесей инсулинов для терапии СД-2 или при так называемой **традиционной инсулинотерапии** (назначение фиксированных доз инсулинов), тогда как для **интенсивной инсулинотерапии** (гибкий подбор дозы в зависимости от показателей гликемии и количества углеводов в пище) предпочтительнее использование монокомпонентных препаратов.

Залогом успешной инсулинотерапии является четкое соблюдение **техники инъекций**. Существует несколько способов введения инсулина. Наиболее простой и при этом надежный метод инъекции при помощи инсулинового **шприца**. Более удобным способом введения инсулина являются инъекции при помощи **шприц-ручки**, которая представляет собой комбинированное устройство, содержащее резервуар с инсулином (картридж), систему дозирования и иглу с инжектором.

Для поддерживающей терапии (когда речь не идет о выраженной декомпенсации СД или о критических состояниях) инсулин вводится подкожно. Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожную жировую клетчатку живота, инсулина пролонгированного действия в клетчатку бедра или плеча (рис. 7.6 а). Инъекции делают глубоко в подкожную клетчатку через широко сжатую кожу под углом в 45° (рис. 7.6 б). Пациенту необходимо рекомендовать ежедневную смену мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий.

К факторам, влияющим на скорость абсорбции инсулина из подкожного депо, следует отнести дозу инсулина (увеличение дозы увеличивает продолжительность абсорбции), место инъекции (абсорбция быстрее из клетчатки живота), температура окружающей среды (согревание и массаж места инъекции ускоряет абсорбцию).

Более сложным методом введения, который, тем не менее, у многих пациентов позволяет достигнуть хороших результатов лечения, является использование **дозатора инсулина**, или системы для непрерывного подкожного введения инсулина. Дозатор представляет собой портативный прибор, состоящий из компьютера, который задает режим подачи инсулина, а также системы подачи инсулина, осуществляющейся по катетеру и миниатюрной игле в подкожную

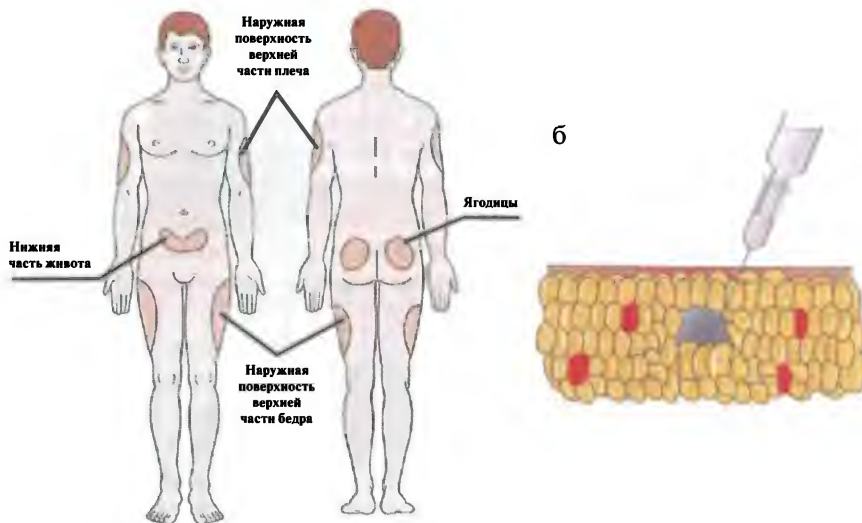


Рис. 7.6. Инъекции инсулина: а) типичные места инъекций; б) положение иглы инсулинового шприца при инъекции

жировую клетчатку. При помощи дозатора осуществляется непрерывное базальное введение инсулина короткого или ультракороткого действия (скорость порядка 0,5–1 Ед/час), а перед приемом пищи в зависимости от содержания в ней углеводов и уровня гликемии пациент вводит необходимую болюсную дозу того же инсулина короткого действия. Преимуществом инсулинотерапии с помощью дозатора является введение одного только инсулина короткого (или даже ультракороткого) действия, что само по себе несколько более физиологично, поскольку абсорбция пролонгированных препаратов инсулина подвергается большим колебаниям; в связи с этим непрерывное введение инсулина короткого действия оказывается более управляемым процессом. Недостатком инсулинотерапии при помощи дозатора является необходимость постоянного ношения прибора, а также длительное нахождение инъекционной иглы в подкожной клетчатке, требующее периодического контроля за процессом подачи инсулина. Инсулинотерапия при помощи дозатора в первую очередь показана пациентам с СД-1, которые готовы овладеть техникой ее ведения. Особенно в этом плане следует обращать внимание на пациентов с выраженным феноменом «утренней зари», а также на беременных и планирующих беременность пациенток с СД-1 и паци-

ентов с неупорядоченным образом жизни (возможность более гибкого режима питания).

7.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД-1 — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток островков ПЖЖ, проявляющееся абсолютным дефицитом инсулина. В ряде случаев у пациентов с явным СД-1 отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения β -клеток (**идиопатический СД-1**).

Этиология

СД-1 является заболеванием с наследственной предрасположенностью, но ее вклад в развитие заболевания невелик (определяет его развитие примерно на $1/3$). Конкордантность у однояйцевых близнецов по СД-1 составляет всего 36 %. Вероятность развития СД-1 у ребенка при больной матери составляет 1–2 %, отце — 3–6 %, брате или сестре — 6 %. Одни или несколько гуморальных маркеров аутоиммунного поражения β -клеток, к которым относятся антитела к островкам ПЖЖ, антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD_{65}) и антитела к тирозин-фосфатазе (IA-2 и IA-2 β), обнаруживаются у 85–90 % пациентов. Тем не менее основное значение в деструкции β -клеток придается факторам клеточного иммунитета. СД-1 ассоциирован с такими гаплотипами HLA, как *DQA* и *DQB*, при этом одни аллели *HLA-DR/DQ* могут быть предрасполагающими к развитию заболевания, тогда как другие — протективными. С повышенной частотой СД-1 сочетается с другими аутоиммунными эндокринными (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) и неэндокринными заболеваниями, такими как алопеция, витилиго, болезнь Крона, ревматические заболевания (табл. 7.5).

Патогенез

СД-1 манифестирует при разрушении аутоиммунным процессом 80–90 % β -клеток. Скорость и интенсивность этого процесса может существенно варьировать. Наиболее часто при **типичном течении** заболевания у детей и молодых людей этот процесс протекает достаточно быстро с последующей бурной манифестацией заболевания, при которой от появления первых клинических симптомов до развития кетоацидоза (вплоть до кетоацидотической комы) может пройти всего несколько недель.

Табл. 7.5. Сахарный диабет 1 типа

Этиология	Т-клеточная аутоиммунная деструкция β-клеток островков ПЖЖ. У 90 % пациентов определяется генотип HLA-DR3 и/или HLA-DR4, а также антитела к островкам ПЖЖ, к глутамат-декарбоксилазе (GAD65) и тирозин-фосфатазе (IA-2 и IA-2β).
Патогенез	Абсолютный дефицит инсулина обуславливает гипергликемию, интенсификацию липолиза, протеолиза и продукции кетонových тел. Следствием этого является обезвоживание, кетоацидоз и электролитные расстройства.
Эпидемиология	1,5–2 % от всех случаев СД. Распространенность варьирует от 0,2 % популяции в Европе до 0,02 % в Африке. Заболеваемость максимальна в Финляндии (30–35 случаев на 100 000 в год), минимальна в Японии, Китае и Корее (0,5–2,0 случая). Возрастной пик — 10–13 лет; в большинстве случаев манифестирует до 40 лет.
Основные клинические проявления	В <i>типичных случаях</i> у детей и молодых манифестное развитие заболевания в течение нескольких месяцев: полидипсия, полиурия, похудение, общая и мышечная слабость, запах ацетона изо рта, прогрессирующее нарушение сознания. В относительно редких случаях развития СД-1 старше 40 лет более стертая клиническая картина с развитием признаков абсолютного дефицита инсулина на протяжении нескольких лет (латентный аутоиммунный диабет взрослых). При неадекватной компенсации спустя несколько лет начинают развиваться поздние осложнения (нефропатия, ретинопатия, нейропатия, синдром диабетической стопы, макроангиопатия).
Диагностика	Гипергликемия (как правило, выраженная), кетонурия, яркая манифестация в молодом возрасте; низкий уровень С-пептида, часто — метаболический ацидоз

Продолжение табл. 7.5

Дифференциальная диагностика	Другие типы СД, заболевания, протекающие с выраженной потерей массы тела.
Лечение	Инсулинотерапия (оптимально — интенсивный вариант с подбором дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии, содержания углеводов в пище и физических нагрузок).
Прогноз	При отсутствии инсулинотерапии — смерть от кетоацидотической комы. При неадекватной инсулинотерапии (хроническая декомпенсация) определяется прогрессированием поздних осложнений, в первую очередь микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия) и нейропатии (синдром диабетической стопы).

В других, значительно более редких случаях, как правило, у взрослых старше 40 лет, заболевание может протекать латентно (**латентный аутоиммунный диабет взрослых — LADA**), при этом в дебюте заболевания таким пациентам нередко устанавливается диагноз СД-2, и на протяжении нескольких лет компенсация СД может достигаться назначением препаратов сульфонилмочевины. Но в дальнейшем, обычно спустя 3 года, появляются признаки абсолютного дефицита инсулина (похудение, кетонурия, выраженная гипергликемия, несмотря на прием таблетированных сахароснижающих препаратов).

В основе патогенеза СД-1, как указывалось, лежит абсолютный дефицит инсулина. Невозможность поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (жировая и мышечная) приводит к энергетической недостаточности в результате чего интенсифицируется липолиз и протеолиз, с которыми связана потеря массы тела. Повышение уровня гликемии вызывает гиперосмолярность, что сопровождается осмотическим диурезом и выраженным обезвоживанием. В условиях дефицита инсулина и энергетической недостаточности растормаживается продукция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, гормон роста), которая, несмотря на нарастающую гликемию, обуславливает стимуляцию глюконеогенеза. Усиление липолиза в жировой ткани приводит к значительному увеличению концентрации свободных жирных кислот. При дефиците инсулина липосинтетическая способность печени оказывается подавленной, и свобод-

ные жирные кислоты начинают включаться в кетогенез. Накопление кетоновых тел приводит к развитию диабетического кетоза, а в дальнейшем — кетоацидоза. При прогрессирующем нарастании обезвоживания и ацидоза развивается коматозное состояние (см. п. 7.7.1), которое при отсутствии инсулинотерапии и регидратации неизбежно заканчивается смертью.

Эпидемиология

На СД-1 приходится порядка 1,5–2 % всех случаев диабета, и этот относительный показатель в дальнейшем будет уменьшаться в силу быстрого роста заболеваемости СД-2. Риск развития СД-1 на протяжении жизни у представителя белой расы составляет около 0,4 %. Заболеваемость СД-1 увеличивается на 3 % в год: на 1,5 % — за счет новых случаев и еще на 1,5 % — за счет увеличения продолжительности жизни пациентов. Распространенность СД-1 варьирует в зависимости от этнического состава популяции. На 2000 год она составила 0,02 % в Африке, 0,1 % в Южной Азии, а также в Южной и Центральной Америке и 0,2 % в Европе и Северной Америке. Наиболее высокая заболеваемость СД-1 в Финляндии и Швеции (30–35 случаев на 100 тысяч населения в год), а наиболее низка в Японии, Китае и Корее (соответственно 0,5–2,0 случая). Возрастной пик манифестации СД-1 соответствует примерно 10–13 годам. В подавляющем большинстве случаев СД-1 манифестирует до 40 лет.

Клинические проявления

В типичных случаях, особенно у детей и молодых людей, СД-1 дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких месяцев или даже недель. Манифестацию СД-1 могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания. Характерны **общие для всех типов СД симптомы**, связанные с гипергликемией: полидипсия, полиурия, кожный зуд, но при СД-1 они очень ярко выражены. Так, на протяжении дня пациенты могут выпивать и выделять до 5–10 литров жидкости. **Специфичным** для СД-1 симптомом, который обусловлен абсолютным дефицитом инсулина, является похудение, достигающее 10–15 кг на протяжении 1–2 месяцев. Характерна выраженная общая и мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания у некоторых пациентов может отмечаться повышение аппетита, которое сменяется анорексией по мере развития кетоацидоза. Последний характеризуется появлением запаха ацетона (или фруктового запаха) изо рта, тош-

нотой, рвотой, нередко болями в животе (псевдоперитонит), тяжелым обезвоживанием и заканчивается развитием коматозного состояния (см. п. 7.7.1). В ряде случаев первым проявлением СД-1 у детей является прогрессирующее нарушение сознания вплоть до комы на фоне сопутствующих заболеваний, как правило, инфекционных или острой хирургической патологии.

В относительно редких случаях развития СД-1 у лиц старше 35–40 лет (**латентный аутоиммунный диабет взрослых**) заболевание может манифестировать не столь ярко (умеренная полидипсия и полиурия, отсутствие потери массы тела) и даже выявляться случайно при рутинном определении уровня гликемии. В этих случаях пациенту нередко в начале устанавливается диагноз СД-2 и назначаются таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП), которые какое-то время обеспечивают приемлемую компенсацию СД. Тем не менее на протяжении нескольких лет (часто в течение года) у пациента появляются симптомы, обусловленные нарастающим абсолютным дефицитом инсулина: похудение, невозможность поддержания нормальной гликемии на фоне ТСП, кетоз, кетоацидоз.

Диагностика

Учитывая, что СД-1 имеет яркую клиническую картину, а также является относительно редким заболеванием, скрининговое определение уровня гликемии с целью диагностики СД-1 не показано. Вероятность развития заболевания у ближайших родственников пациентов невысока, что вместе с отсутствием эффективных методов первичной профилактики СД-1 определяет нецелесообразность изучения у них иммуногенетических маркеров заболевания. Диагностика СД-1 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении **значительной гипергликемии у пациентов с выраженными клиническими проявлениями абсолютного дефицита инсулина**. ОГТТ с целью диагностики СД-1 приходится проводить очень редко.

Дифференциальная диагностика

В сомнительных случаях (выявление умеренной гипергликемии при отсутствии явных клинических проявлений, манифестация в относительно молодом возрасте), а также с целью дифференциальной диагностики с другими типами СД используется определение уровня **С-пептида** (базального и через 2 часа после приема пищи). Косвенное диагностическое значение в сомнительных случаях может иметь определение **иммунологических маркеров СД-1** — антитела к островкам

ПЖЖ, к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) и тирозинфосфатазе (IA-2 и IA-2β). Дифференциальная диагностика СД-1 и СД-2 представлена в табл. 7.6.

Табл. 7.6. Дифференциальная диагностика и отличия СД-1 и СД-2

Признак	СД-1	СД-2
Пик манифестации	12 лет	40–60 лет
Распространенность	0,2 % (в Европе)	5–7 % (10 % среди лиц старше 60 лет)
Этиология	Аутоиммунная деструкция β-клеток островков ПЖЖ	Инсулинорезистентность в сочетании с секреторной дисфункцией β-клеток
Клиническая картина	Похудение, полиурия, полидипсия, кетоацидоз, кетацидотическая кома	В 2/3 случаев протекает бессимптомно. Умеренная полиурия и полидипсия, зуд слизистых и кожи. В половине случаев на момент диагностики выявляются поздние осложнения
Лечение	Инсулин	Диета, таблетированные сахароснижающие препараты, инсулин

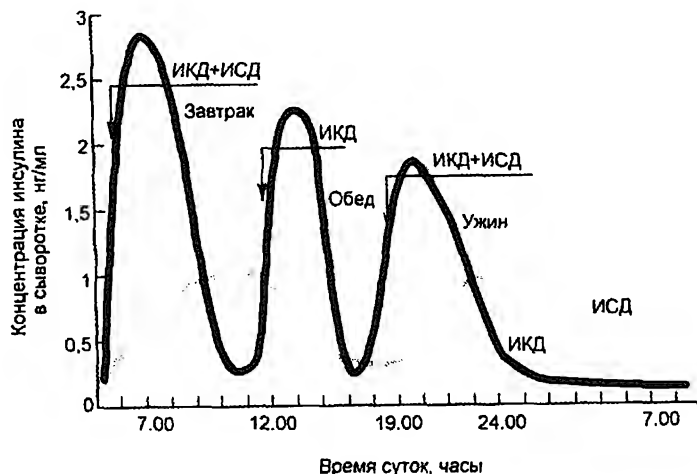
Лечение

Лечение любого типа СД базируется на трех основных принципах: сахароснижающая терапия (при СД-1 — инсулинотерапия), диета и обучение пациентов. **Инсулинотерапия** при СД-1 носит *заместительный характер* и ее целью является максимальная имитация физиологической продукции гормона с целью достижения принятых критериев компенсации (табл. 7.3). К физиологической секреции инсулина наиболее приближена **интенсивная инсулинотерапия**. Потребность в инсулине, соответствующая его *базальной секреции*, обеспечивается двумя инъекциями инсулина средней продолжительности действия (утром и вечером) или одной инъекцией инсулина длительного действия (гларгин). Суммарная доза базального инсу-

лина не должна превышать половины всей суточной потребности в препарате. *Пищевая или болюсная секреция инсулина* замещается инъекциями инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи, при этом его доза рассчитывается, исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время предстоящего приема пищи, и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом с помощью глюкометра перед каждой инъекцией инсулина (рис. 7.7).

Ориентировочная **схема интенсивной инсулинотерапии**, которая будет меняться практически каждый день, может быть представлена следующим образом. Исходят из того, что суточная потребность в инсулине составляет около 0,5–0,7 Ед на 1 кг массы тела (для пациента с массой тела 70 кг около 35–50 Ед). Около $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ этой дозы составит инсулин пролонгированного действия (20–25 Ед), $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$ инсулин короткого или ультракороткого действия. Доза инсулина НПХ делится на 2 инъекции: утром $\frac{2}{3}$ его дозы (12 Ед), вечером — $\frac{1}{3}$ (8–10 Ед).

Целью *первого этапа* подбора инсулинотерапии является нормализация уровня глюкозы натощак. Вечерняя доза инсулина НПХ обычно вводится в 22–23 часа, утренняя вместе с инъекцией инсулина короткого действия перед завтраком. При подборе вечерней дозы инсулина НПХ необходимо иметь в виду возможность развития ряда



ИКД – инсулин короткого действия

ИСД – инсулин средней продолжительности действия

Рис. 7.7. Схема интенсивной инсулинотерапии

достаточно типичных феноменов. Причиной утренней гипергликемии может быть недостаточность дозы инсулина пролонгированного действия, поскольку кутру потребность в инсулине существенно возрастает (**феномен «утренней зари»**). Помимо недостаточности дозы кутренней гипергликемии может привести ее избыток — **феномен Сомоджи** (Somogyi), постгипогликемическая гипергликемия. Этот феномен объясняется тем, что максимальная чувствительность тканей к инсулину отмечается между 2 и 4 часами ночи. Именно в это время уровень основных контринсулярных гормонов (кортизол, гормон роста и др.) в норме наиболее низок. Если вечерняя доза инсулина пролонгированного действия избыточна, то в это время развивается **гипогликемия**. Клинически она может проявляться плохим сном с кошмарными сновидениями, бессознательными действиями во сне, утренней головной болью и разбитостью. Развитие в это время гипогликемии вызывает значительный компенсаторный выброс глюкагона и других контринсулярных гормонов с последующей **гипергликемией в утренние часы**. Если в этой ситуации не снизить, а увеличить дозу пролонгированного инсулина, вводимого вечером, ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия будут усугубляться, что в итоге может привести к синдрому хронической передозировки инсулина (синдром Сомоджи), который представляет собой сочетание ожирения с хронической декомпенсацией СД, частыми гипогликемиями и прогрессирующими поздними осложнениями. Для диагностики феномена Сомоджи необходимо исследование уровня гликемии около 3 ч ночи, которое является неотъемлемым компонентом подбора инсулинотерапии. Если снижение вечерней дозы НПХ до безопасной в плане развития ночной гипогликемии сопровождается гипергликемией утром (феномен утренней зари), пациенту необходимо рекомендовать более ранний подъем (6–7 утра), в то время, когда введенный на ночь инсулин еще продолжает поддерживать нормальный уровень гликемии.

Вторая инъекция инсулина НПХ обычно делается перед завтраком вместе с утренней инъекцией инсулина короткого (ультракороткого) действия. В данном случае доза подбирается преимущественно исходя из показателей уровня гликемии перед основными дневными приемами пищи (обед, ужин); кроме того, ее может лимитировать развитие гипогликемий в промежутках между приемами пищи, например в полдень, между завтраком и обедом.

Вся доза инсулина **пролонгированного действия** (гларгин) вводится один раз в день, при этом не принципиально, в какое время. Кинетика

инсулинов гларгин и детемир более благоприятна в плане риска развития гипогликемий, в том числе ночных.

Доза инсулина короткого или ультракороткого действия даже в первый для пациента день назначения инсулина будет зависеть от количества употребляемых углеводов (хлебных единиц) и уровня гликемии перед инъекцией. Условно, исходя из суточного ритма секреции инсулина в норме, около $1/4$ дозы инсулина короткого действия (6–8 ЕД) отводится на ужин, оставшаяся доза примерно поровну разделится на завтрак и обед (10–12 ЕД). Чем выше исходный уровень гликемии, тем меньше он будет снижаться на единицу вводимого инсулина. Инъекция инсулина короткого действия делается за 30 минут до еды, ультракороткого действия непосредственно перед едой или даже сразу после еды. Адекватность дозы инсулина короткого действия оценивается по показателям гликемии через 2 часа после еды и перед очередным приемом пищи.

Для расчета дозы инсулина при интенсивной инсулинотерапии достаточно подсчета числа ХЕ, исходя только из углеводного компонента. При этом в расчет берутся не все углеводсодержащие продукты, а только так называемые подсчитываемые. К последним относятся картофель, зерновые продукты, фрукты, жидкие молочные и сладкие продукты. Продукты, содержащие неусваиваемые углеводы (большинство овощей), в расчет не берутся. Разработаны специальные обменные таблицы, с помощью которых, выражая количество углеводов в ХЕ, можно рассчитать необходимую дозу инсулина. Одной ХЕ соответствует 10–12 г углеводов (табл. 10.7).

После приема пищи, содержащей 1 ХЕ, уровень гликемии увеличивается на 1,6–2,2 ммоль/л, т.е. примерно на столько, на сколько снижается уровень глюкозы при введении 1 Ед инсулина. Другими словами, на каждую ХЕ, содержащуюся в пище, которую планируется съесть, необходимо заранее ввести (в зависимости от времени суток) около 1 Ед инсулина. Кроме того, необходим учет результатов самоконтроля уровня гликемии, который производится перед каждой инъекцией, и времени суток (около 2 Ед инсулина на 1 ХЕ утром и в обед, 1 Ед на 1 ХЕ — на ужин). Так, если выявлена гипергликемия, дозу инсулина, рассчитанную в соответствии с предстоящим приемом пищи (по числу ХЕ), нужно увеличить, и наоборот, если выявлена гипогликемия, инсулина вводится меньше.

Табл. 7.7. Эквивалентная замена продуктов, составляющих 1 ХЕ

Продукт	Масса, г	Объем	Энергетическая ценность, кКал
Хлеб ржаной	25	1 кусок	50
Каша рисовая	50	2 ст. ложки	45
Картофель	50	1 средняя	45
Яблоко	90	1 среднее	40
Томаты	240	2–3 штуки	45
Молоко пастеризованное	251	1 стакан	125
Сок апельсиновый	100	1/2 стакана	45

Например, если у пациента за 30 мин до планируемого ужина, содержащего 5 ХЕ, уровень гликемии составляет 7 ммоль/л, ему необходимо ввести 1 Ед инсулина для того, чтобы гликемия снизилась до нормального уровня: с 7 ммоль/л примерно до 5 ммоль/л. Кроме того, 5 Ед инсулина необходимо ввести на покрытие 5 ХЕ. Таким образом, пациент в данном случае введет 6 Ед инсулина короткого или ультракороткого действия.

После манифестации СД-1 и начала инсулинотерапии на протяжении достаточно длительного времени потребность в инсулине может быть небольшой и составлять менее 0,3–0,4 Ед/кг. Этот период обозначается как фаза ремиссии, или «медовый месяц». После периода гипергликемии и кетоацидоза, которые подавляют секрецию инсулина 10–15 % сохранившимися β-клетками, компенсация гормонально-метаболических нарушений введением инсулина восстанавливает функцию этих клеток, которые затем берут на себя обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. Этот период может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет, но в конечном счете, вследствие аутоиммунной деструкции оставшихся β-клеток, «медовый месяц» заканчивается.

Диета при СД-1 у обученных пациентов, которые владеют навыками самоконтроля и подбора дозы инсулина, может быть либерализованной, т.е. приближающейся к свободной. Если у пациента отсутствует избыток или дефицит массы тела, диета должна быть

изокалорийной. Основным компонентом пищи при СД-1 являются углеводы, на которые должно приходиться около 65 % суточного калоража. Предпочтение следует отдавать продуктам, содержащим сложные, медленно всасывающиеся углеводы, а также продуктам, богатым пищевой клетчаткой. Продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (мучное, сладкое), следует избегать. Доля белков должна быть снижена до 10–35 %, что способствует снижению риска развития микроангиопатии, а доля жиров — до 25–35 %, при этом на предельные жиры должно приходиться до 7 % калоража, что снижает риск развития атеросклероза. Кроме того, необходимо избегать приема алкогольных напитков, особенно крепких.

Неотъемлемым компонентом работы с пациентом с СД-1 и залогом его эффективной компенсации является **обучение пациентов**. На протяжении всей жизни пациент ежедневно должен самостоятельно в зависимости от многочисленных факторов изменять дозу инсулина. Очевидно, что это требует владения определенными навыками, которым пациента необходимо обучить. «Школа пациента с СД-1» организуется в эндокринологических стационарах или амбулаторно и представляет собой 5–7 структурированных занятий, на которых врач или специально обученная медсестра в интерактивном режиме с использованием различных наглядных пособий проводит обучение пациентов принципам **самоконтроля**.

Прогноз

При отсутствии инсулинотерапии больной СД-1 неизбежно погибает от кетоацидотической комы. При неадекватной инсулинотерапии, на фоне которой не достигаются критерии компенсации СД и пациент находится в состоянии хронической гипергликемии (табл. 7.3), начинают развиваться и прогрессировать поздние осложнения (п. 7.8). При СД-1 наибольшее клиническое значение в этом плане имеют проявления диабетической микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия) и нейропатии (синдром диабетической стопы). Макроангиопатия при СД-1 на первый план выходит относительно редко.

7.6. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Сахарный диабет 2 типа — хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции β -клеток,

а также липидного обмена с развитием атеросклероза. Поскольку основной причиной смерти и инвалидизации пациентов являются осложнения системного атеросклероза, СД-2 иногда называют сердечно-сосудистым заболеванием.

Табл. 7.8. Сахарный диабет 2 типа

Этиология	Наследственная предрасположенность (конкордантность у однояйцевых близнецов до 100 %) на фоне действия факторов окружающей среды (ожирение, урбанизированный образ жизни, избыток рафинированных жиров и углеводов в питании)
Патогенез	Инсулинорезистентность, секреторная дисфункция β -клеток (выпадение 1-ой быстрой фазы секреции инсулина), гиперпродукция глюкозы печенью
Эпидемиология	Около 5–6 % всей популяции, 10 % взрослых, 20 % лиц старше 65 лет в Западных странах и в России. Значительно выше в отдельных этнических группах (50 % среди индейцев Пима). Заболеваемость удваивается каждые 15–20 лет
Основные клинические проявления	Умеренная полиурия и полидипсия, компоненты метаболического синдрома (п. 11.2) Более чем в 50 % случаев протекает бессимптомно. У большинства на момент диагностики той или иной выраженности поздние осложнения (п. 7.8)
Диагностика	Скрининговое определение уровня гликемии в группах риска и/или при наличии симптомов СД
Дифференциальная диагностика	СД-1, симптоматические (синдром Кушинга, акромегалия и др.) и редкие формы СД (MODY и др.)
Лечение	Гипокалорийная диета, расширение физических нагрузок, обучение пациентов, таблетированные сахароснижающие препараты (метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидинионы, глиниды, ингибиторы α -глюкозидаз). Лечение и профилактика поздних осложнений (п. 7.8)
Прогноз	Инвалидизация и смертность определяется поздними осложнениями, как правило, макрососудистыми

Этиология

СД-2 является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью. Конкордатность по СД-2 у однояйцевых близнецов достигает 80 % и более. Большинство пациентов с СД-2 указывают на наличие СД-2 у ближайших родственников; при наличии СД-2 у одного из родителей вероятность его развития у потомка на протяжении жизни составляет 40 %. Какого-то одного гена, полиморфизм которого определяет предрасположенность к СД-2, не обнаружено. Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СД-2 играют факторы окружающей среды, в первую очередь, особенности образа жизни. Факторами риска развития СД-2 являются:

- ожирение, особенно висцеральное (см. п. 11.2);
- этническая принадлежность (особенно при смене традиционного образа жизни на западный);
- СД-2 у ближайших родственников;
- малоподвижный образ жизни;
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание клетчатки);
- артериальная гипертензия.

Патогенез

Патогенетически СД-2 представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, именно это и определяет его значительную клиническую неоднородность. В основе его патогенеза лежит инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции β -клеток. Таким образом, происходит нарушение баланса чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции. **Секреторная дисфункция β -клеток** заключается в замедлении «раннего» секреторного выброса инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. При этом 1-я (быстрая) фаза секреции, которая заключается в опорожнении везикул с накопленным инсулином, фактически отсутствует; 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется в ответ на стабилизирующую гипергликемию постоянно, в тоническом режиме, и, несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется (рис. 7.8).

Следствием гиперинсулинемии является снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление

пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина (**инсулинорезистентность**). Содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) снижено на 40 % у лиц с висцеральным ожирением и на 80 % — у лиц с СД-2. Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов и портальной гиперинсулинемией происходит **гиперпродукция глюкозы печенью**, и развивается гипергликемия натощак, которая выявляется у большинства пациентов с СД-2, в том числе и на ранних этапах заболевания.

Сама по себе гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности β -клеток (глюкозотоксичность). Длительно, на протяжении многих лет и десятилетий существующая гипергликемия в конечном счете приводит к истощению продукции инсулина β -клетками и у пациента могут появиться некоторые симптомы **дефицита инсулина** — похудение, кетоз при сопутствующих инфекционных заболеваниях. Тем не менее, остаточная продукция инсулина, которой оказывается достаточно для предотвращения кетоацидоза, при СД-2 практически всегда сохраняется.

Эпидемиология

СД-2 определяет эпидемиологию СД в целом, поскольку на него приходится около 98 % случаев этого заболевания. Распространенность СД-2 варьирует в разных странах и этнических группах. В европейских

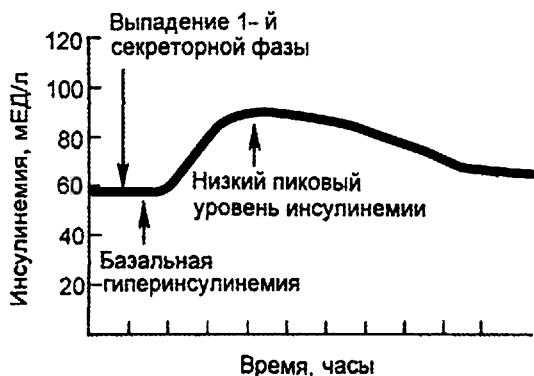


Рис. 7.8. Секреторная дисфункция β -клеток при сахарном диабете 2 типа (выпадение 1-й быстрой фазы секреции инсулина)

странах, США и Российской Федерации она составляет около 5–6 % населения. С возрастом заболеваемость СД-2 увеличивается: среди взрослых распространенность СД-2 составляет 10 %, среди лиц старше 65 лет достигает 20 %. Заболеваемость СД-2 в 2,5 раза выше среди коренных жителей Америки и Гавайских островов; среди индейцев племени Пима (штат Аризона) она достигает 50 %. Среди сельского населения Индии, Китая, Чили и Африканских стран, которые ведут традиционный образ жизни, распространенность СД-2 очень низка (менее 1 %). С другой стороны, среди переселенцев в западные индустриальные страны она достигает значительного уровня. Так, среди выходцев из Индии и Китая, проживающих в США и Великобритании, распространенность СД-2 достигает 12–15 %.

ВОЗ предсказывает увеличение числа больных диабетом в мире на 122 % в течение ближайших 20 лет (с 135 до 300 миллионов). Это связано как с прогрессирующим старением населения, так и с распространением и усугублением урбанизированного образа жизни. В последние годы отмечается значительное «омоложение» СД-2 и рост его заболеваемости среди детей.

Клинические проявления

В большинстве случаев, **выраженные клинические проявления отсутствуют**, и диагноз устанавливается при рутинном определении уровня гликемии. Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, при этом подавляющего большинства пациентов имеет место ожирение и другие компоненты метаболического синдрома (см. п. 11.2). Пациенты не предъявляют жалоб на снижение работоспособности, если для этого отсутствуют другие причины. Жалобы на жажду и полиурию редко достигают значительной выраженности. Достаточно часто пациентов беспокоит кожный и влагалищный зуд, в связи с чем они обращаются к дерматологам и гинекологам. Поскольку от реальной манифестации СД-2 до постановки диагноза зачастую проходят многие годы (в среднем около 7 лет), у многих пациентов на момент выявления заболевания в клинической картине доминируют **симптомы и проявления поздних осложнений СД**. Более того, первое обращение пациента с СД-2 за медицинской помощью очень часто происходит в связи с поздними осложнениями. Так, пациенты могут госпитализироваться в хирургические стационары с язвенным поражением ног (*синдром диабетической стопы*), обращаться в связи с прогрессирующим снижением зрения к офтальмологам (*диабетическая ретинопатия*), госпитализироваться с инфарктами, инсуль-

тами, облитерирующим поражением сосудов ног в учреждения, где у них впервые обнаруживается гипергликемия.

Диагностика

Критерии диагностики, единые для всех типов СД, представлены в п. 7.3. Диагноз СД-2 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении гипергликемии у лиц с типичными клиническими признаками СД-2 (ожирение, возраст старше 40–45 лет, положительный семейный анамнез СД-2, другие компоненты метаболического синдрома), при отсутствии клинических и лабораторных признаков абсолютного дефицита инсулина (выраженное похудение, кетоз). Сочетание высокой распространенности СД-2, свойственного ему длительного бессимптомного течения и возможности предотвращения его тяжелых осложнений при условии ранней диагностики определяют необходимость **скрининга**, т.е. проведения обследования с целью исключения СД-2 среди лиц без каких-либо симптомов заболевания. Основным тестом, как указывалось, является определение **уровня гликемии натощак**. Оно показано в следующих ситуациях:

1. У всех людей в возрасте старше 45 лет, особенно при избытке массы тела (ИМТ более 25 кг/м^2) с интервалом раз в 3 года.

2. В более молодом возрасте при наличии избытка массы тела (ИМТ более 25 кг/м^2) и дополнительных факторов риска, к которым относятся:

- малоподвижный образ жизни;
- СД-2 у ближайших родственников;
- принадлежность к национальностям высокого риска развития СД-2 (афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы и др.);
- женщины, родившие ребенка весом более 4 кг и/или при наличии гестационного СД в анамнезе;
- артериальная гипертензия ($\geq 140/90 \text{ мм Нг}$);
- уровень ЛПВП $> 0,9 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицеридов $> 2,8 \text{ ммоль/л}$;
- синдром поликистозных яичников;
- НТГ и НГНТ;
- сердечно-сосудистые заболевания.

Значительный рост заболеваемости СД-2 среди детей диктует необходимость скринингового определения уровня гликемии **среди детей и подростков** (начиная с 10 лет с интервалом в 2 года или с началом

пубертата, если он произошел в более раннем возрасте), относящихся к группам повышенного риска, к которым относятся дети с **избытком массы тела** (ИМТ и/или масса тела > 85 перцентиля, соответствующего возрасту, или вес более 120 % по отношению к идеальному) в сочетании с любыми двумя перечисленными дополнительными факторами риска:

- СД-2 среди родственников первой или второй линии родства;
- принадлежность к национальностям высокого риска;
- клинические проявления, ассоциированные с инсулинорезистентностью (*acanthosis nigricans*, артериальная гипертензия, дислипидемия);
- СД, в том числе гестационный, у матери.

Дифференциальная диагностика

Наибольшее клиническое значение имеет дифференциальная диагностика СД-2 и СД-1, принципы которой описаны в п. 7.5 (табл. 7.6). Как указывалось, в большинстве случаев она базируется на данных клинической картины. В тех случаях, когда установление типа СД встречает затруднения, или есть подозрение на какой-то редкий вариант СД, в том числе в рамках наследственных синдромов, наиболее важный практический вопрос, на который необходимо ответить, состоит в том, нуждается ли пациент в инсулинотерапии.

Лечение

Основными компонентами лечения СД-2 являются: диетотерапия, расширение физической активности, сахароснижающая терапия, профилактика и лечение поздних осложнений СД. Поскольку большинство пациентов с СД-2 страдают ожирением, диета должна быть направлена на снижение веса (гипокалорийная) и профилактику поздних осложнений, в первую очередь макроангиопатии (атеросклероза). **Гипокалорийная диета** необходима всем пациентам с избытком массы тела (ИМТ 25–29 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи до 1000–1200 ккал для женщин и до 1200–1600 ккал для мужчин. Рекомендуемое соотношение основных пищевых компонентов при СД-2 аналогично таковому при СД-1 (углеводы — 65 %, белки 10–35 %, жиры до 25–35 %). Употребление **алкоголя** необходимо ограничить в связи с тем, что он является существенным источником дополнительных калорий, кроме того, прием алкоголя на фоне тера-

пии препаратами сульфонилмочевины и инсулином может спровоцировать развитие гипогликемии (см. п. 7.7.3).

Рекомендации по **расширению физической активности** должны быть индивидуализированы. В начале рекомендуются аэробные нагрузки (ходьба, плавание) умеренной интенсивности продолжительностью 30–45 минут 3–5 раз в день (около 150 минут в неделю). В дальнейшем необходимо постепенное увеличение физических нагрузок, что в существенной мере способствует снижению и нормализации массы тела. Кроме того, физические нагрузки способствуют снижению инсулинорезистентности и оказывают гипогликемизирующее действие. Сочетание диетотерапии и расширения физических нагрузок без назначения сахароснижающих препаратов позволяет поддерживать компенсацию СД в соответствии с установленными целями (табл. 7.3) примерно у 5 % пациентов с СД-2.

Препараты для **сахароснижающей терапии** при СД-2 могут быть подразделены на четыре основные группы.

1. Препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (сенситайзеры). К этой группе относится метформин и тиазолидиндионы. **Метформин** является единственным используемым в настоящее время препаратом из группы **бигуанидов**. Основными компонентами механизма его действия являются:

1. Подавление глюконеогенеза в печени (снижение продукции глюкозы печенью), которое приводит к снижению уровня гликемии натощак.
2. Снижение инсулинорезистентности (увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, прежде всего мышцами).
3. Активация анаэробного гликолиза и уменьшение всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Метформин является препаратом первого выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД-2, ожирением и гипергликемией натощак. Начальная доза составляет 500 мг на ночь или во время ужина. В дальнейшем доза постепенно повышается до 2–3 грамм на 2–3 приема. Среди побочных эффектов относительно часто встречаются диспепсические явления (диарея), которые, как правило, транзиторны и проходят самостоятельно через 1–2 недели приема препарата. Поскольку метформин не оказывает стимулирующего эффекта на продукцию инсулина, на фоне монотерапии этим препаратом гипогликемии не

развиваются (его действие обозначается как антигипергликемическое, а не как гипогликемическое). Противопоказаниями к назначению метформина являются беременность, тяжелая сердечная, печеночная, почечная и другая органная недостаточность, а также гипоксические состояния другого генеза. Крайне редким осложнением, которое встречается при назначении метформина без учета приведенных противопоказаний, является лактацидоз, являющийся следствием гиперактивации анаэробного гликолиза.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) являются агонистами γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Тиазолидиндионы активируют метаболизм глюкозы и липидов в мышечной и жировой тканях, что приводит к повышению активности эндогенного инсулина, т.е. Кустранению инсулинорезистентности (сенситайзеры инсулина). Суточная доза пиоглитазона составляет 15–30 мг/сут, розиглитазона — 4–8 мг (на 1–2 приема). Весьма эффективна комбинация тиазолидиндионов с метформином. Противопоказанием к назначению тиазолидиндионов является повышение (в 2,5 раза и более) уровня печеночных трансаминаз. Помимо гепатотоксичности, к побочным эффектам тиазолидиндионов относятся задержка жидкости и отеки, которые чаще развиваются при комбинации препаратов с инсулином.

II. Препараты, воздействующие на β -клетку и способствующие усилению секреции инсулина. К этой группе относятся препараты сульфонилмочевины и глиниды (прандиальные регуляторы гликемии), которые используют преимущественно для нормализации уровня гликемии после еды. Основной мишенью **препаратов сульфонилмочевины** (ПСМ) являются β -клетки панкреатических островков. ПСМ связываются на мембране β -клеток со специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β -клеток приводит к их дегрануляции и выбросу инсулина в кровь. В клинической практике используется достаточно много ПСМ, которые отличаются по продолжительности и выраженности сахароснижающего эффекта (табл. 7.9).

Табл. 7.9. Препараты сульфонилмочевины

Препарат	Начальная доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Особенности
Гликлазид	40	80–320	1–2	Наименьший риск развития гипогликемий
Гликлазид с модифицированным высвобождением	30	30–120	1	Действует на протяжении суток
Гликвидон	15	30–120	1–3	На 95 % выделяется через кишечник и может назначаться при начальной почечной недостаточности
Глипизид	2,5–5	5–40	1–3	Низкий риск гипогликемий
Глипизид-ретард	5–10	5–40		Действует на протяжении суток
Глибенкламид	5	5–15	1–2	Препарат с наиболее сильным сахароснижающим эффектом
Глибенкламид микронизированный	1,75–3,5	1,75–14	1–3	
Глимепирид		1–6	1	Действует на протяжении суток, широкий терапевтический диапазон

Основным и достаточно частым побочным эффектом ПСМ является гипогликемия (см. п. 7.7.3). Она может возникать при передозировке препаратом, его кумуляции (почечная недостаточность),

несоблюдении диеты (пропуск приема пищи, прием алкоголя) или режима (значительная физическая нагрузка, перед которой не снижена доза ПСМ или не приняты углеводы).

К группе **глинидов** (прандиальные регуляторы гликемии) относятся **репаглинид** (производное бензойной кислоты; суточная доза 0,5–16 мг/сут) и **натеглинид** (производное D-фенилаланина; суточная доза 180–540 мг/сут). После приема препараты быстро и обратимо взаимодействуют с рецептором сульфонилмочевины на β -клетке, в результате чего происходит короткое повышение уровня инсулина, которое имитирует первую фазу его секреции в норме. Препараты принимаются за 10–20 минут до основных приемов пищи, обычно 3 раза в день.

III. Препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике.

К этой группе относится акарбоза и гуаровая смола. Механизм действия акарбозы заключается в обратимой блокаде α -гликозидаз тонкой кишки, в результате которой замедляются процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов, снижается скорость резорбции и поступления глюкозы в печень и снижается уровень постпрандиальной гликемии. Начальная доза акарбозы составляет 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем доза может быть увеличена до 100 мг 3 раза в сутки; препарат принимается непосредственно перед едой или во время еды. Основным побочным эффектом акарбозы является кишечная диспепсия (диареи, метеоризм), которая связана с поступлением невсосавшихся углеводов в толстую кишку. Сахароснижающий эффект акарбозы весьма умерен (табл. 7.10).

В клинической практике таблетированные сахароснижающие препаратов эффективно комбинируется друг с другом и с препаратами инсулина, поскольку у большинства пациентов одновременно определяется как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия. Существуют многочисленные **фиксированные комбинации** препаратов в одной таблетке. Наиболее часто в одной таблетке комбинируют метформин с различными ПСМ, а также метформин с тиазолидин-дионами.

Табл. 7.10. Механизм действия и потенциальная эффективность таблетированных сахароснижающих препаратов

Препараты	Механизм действия	Ожидаемое снижение уровня HbA1c, %
Сульфонилмочевины	Стимуляция продукции инсулина β -клетками	1,5–2,5
Метформин	Подавление печеночного глюконеогенеза, стимуляция анаэробного гликолиза, снижение инсулинорезистентности, снижение всасывания глюкозы в кишечнике	0,8–2,0
Глиниды	Стимуляция продукции инсулина β -клетками	0,5–1,9
Акарбоза	Нарушение всасывания глюкозы в кишечнике	0,4–0,7
Тиазолидиндионы	Активация PPAR- γ и метаболизма глюкозы и липидов в мышечной и жировой ткани	0,6–1,5

IV. Инсулины и аналоги инсулинов

На определенном этапе препараты инсулинов начинают получать до 30–40 % пациентов с СД-2. Показания для инсулинотерапии при СД-2 приведены в начале п. 7.4. Наиболее частый вариант перевода пациентов с СД-2 на инсулинотерапию заключается в назначении инсулина пролонгированного действия (инсулин НПХ, гларгин или детемир) в комбинации с принимаемыми таблетированными сахароснижающими препаратами. В ситуации, когда уровень гликемии натошак не удастся контролировать назначением метформина или последний противопоказан, пациенту назначается вечерняя (на ночь) инъекция инсулина. При невозможности контролировать при помощи таблетированных препаратов как тощакую, так и постпрандиальную гликемию, пациент переводится на моноинсулинотерапию. Обычно, при СД-2 инсулинотерапия ведется по так называемой «**традиционной**» схеме, которая подразумевает назначение фиксированных доз инсулина пролонгированного и короткого действия. В этом плане

удобны стандартные смеси инсулинов, содержащие в одном флаконе инсулин короткого (ультракороткого) и пролонгированного действия. Выбор традиционной инсулинотерапии определяется тем, что при СД-2 она зачастую назначается пожилым пациентам, обучение которых самостоятельному изменению дозы инсулина затруднено. Кроме того, интенсивная инсулинотерапия, целью которой является поддержание компенсации углеводного обмена на уровне, приближающемся к нормогликемии, несет повышенный риск гипогликемий. Если для молодых пациентов легкие гипогликемии не представляют серьезной опасности, у пожилых пациентов со сниженным порогом ощущения гипогликемии они могут иметь весьма неблагоприятные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы. Молодым пациентам с СД-2, а также пациентам перспективным в плане возможности эффективного обучения, может быть назначен интенсивный вариант инсулинотерапии.

Прогноз

Основной причиной инвалидизации и смерти пациентов с СД-2 являются поздние осложнения (см. п. 7.8), чаще всего диабетическая макроангиопатия. Риск развития отдельных поздних осложнений определяется комплексом факторов, которые обсуждаются в соответствующих главах. Универсальным фактором риска их развития является хроническая гипергликемия. Так, снижение уровня HbA_{1c} у пациентов с СД-2 на 1 % приводит к уменьшению общей смертности примерно на 20 %, на 2 % и 3 % — соответственно примерно на 40 % и 60 %.

7.7. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

7.7.1. Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — декомпенсация СД-1, обусловленная абсолютным дефицитом инсулина, при отсутствии своевременного лечения заканчивающаяся кетоацидотической комой (КК) и смертью.

Этиология

Причиной ДКА является абсолютный дефицит инсулина. Той или иной выраженности ДКА определяется у большинства пациентов на момент манифестации СД-1 (10–20 % всех случаев ДКА).

У пациента с установленным диагнозом СД-1 ДКА может развиваться при прекращении введения инсулина, зачастую самим пациентом (13 % случаев ДКА), на фоне сопутствующих заболеваний, в первую очередь, инфекционных, при отсутствии увеличения дозы инсулина (30–40 %).

Табл. 7.11. Диабетический кетоацидоз

Этиология	Абсолютный дефицит инсулина при СД-1 (манифестация СД-1, сопутствующие инфекционные заболевания, самостоятельная отмена инсулина пациентом)
Патогенез	Гипергликемия, обезвоживание, гиперпродукция контринсулярных гормонов, активизация глюконеогенеза, липолиза, продукции кетоновых тел, ацидоз, дефицит калия и натрия
Эпидемиология	Частота новых случаев 5–8 на 1000 пациентов с СД-1 в год
Основные клинические проявления	Полиурия, полидипсия, похудение, разлитые боли в животе, тошнота, рвота, сонливость, потеря сознания
Диагностика	Гипергликемия (не всегда сильно выражена), кетонурия, кетоз, метаболический ацидоз, гиперосмолярность
Дифференциальная диагностика	Другие причины потери сознания при СД, включая гипогликемию
Лечение	Регидратация (0,9% NaCl, 10 % глюкоза), инсулинотерапия (6–10 Ед/час), коррекция гипокалиемии, лечение сопутствующей патологии (антибиотикотерапия и пр.)
Прогноз	Смертность при кетоацидотической коме 0,5–5 %; основная причина — позднее начало лечения

До 20 % случаев развития ДКА у молодых пациентов с СД-1 связаны с психологическими проблемами и/или нарушениями пищевого поведения (боязнь прибавки веса, боязнь гипогликемий, подростковые проблемы). Достаточно частой причиной ДКА в ряде стран является

отмена инсулина самим пациентом из-за дороговизны препаратов для некоторых слоев населения (табл. 7.11).

Патогенез

В основе патогенеза ДКА лежит абсолютный дефицит инсулина в сочетании с повышением продукции контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, катехоламины и кортизол. В результате происходит значительное усиление продукция глюкозы печенью и нарушение ее утилизации периферическими тканями, нарастание гипергликемии и нарушение осмолярности внеклеточного пространства. Дефицит инсулина в сочетании с относительным избытком контринсулярных гормонов при ДКА приводит к высвобождению в циркуляцию свободных жирных кислот (липолиз) и их несдерживаемому окислению в печени до кетоновых тел (β -гидроксибутират, ацетоацетат, ацетон), в результате чего развивается гиперкетонемия, а в дальнейшем метаболический ацидоз. В результате выраженной глюкозурии развивается осмотический диурез, обезвоживание, потеря натрия, калия и других электролитов (рис. 7.9).

Эпидемиология

Частота новых случаев ДКА составляет 5–8 на 1000 пациентов с СД-1 в год и напрямую зависит от уровня организации медицинской помощи больным СД. Ежегодно в США происходит около 100 000 госпитализаций по поводу ДКА, при этом с учетом затраты на одного пациента за госпитализацию 13 тыс. долларов, ежегодно на стационарное лечение ДКА тратится более 1 миллиарда долларов в год. В РФ в 2005 г. ДКА зафиксирован у 4,31 % детей, 4,75 % подростков и 0,33 % взрослых пациентов с СД-1.

Клинические проявления

Развитие ДКА в зависимости от вызвавшей его причины может занимать от нескольких недель до суток. В большинстве случаев ДКА предшествуют симптомы декомпенсации диабета, но иногда они могут не успеть развиваться. Клинические симптомы ДКА включают полиурию, полидипсию, похудение, разлитые боли в животе («диабетический псевдоперитонит»), дегидратацию, выраженную слабость, запах ацетона изо рта (или фруктовый запах), постепенное помутнение сознания. Истинная кома при ДКА в последнее время в силу ранней диагностики развивается относительно редко. При физикальном исследовании выявляются признаки обезвоживания: снижение



Рис. 7.9. Патогенез кетоацидотической комы

тургора кожи и плотности глазных яблок, тахикардия, гипотония. В далеко зашедших случаях развивается дыхание Куссмауля. Более чем у 25 % пациентов с ДКА развивается рвота, которая по цвету может напоминать кофейную гущу.

Диагностика

Базируется на данных клинической картины, указаниях на наличие у пациента СД-1, а также данных лабораторного исследования. Для ДКА характерна гипергликемия (в ряде случаев незначительная), кетонурия, метаболический ацидоз, гиперосмолярность (табл. 7.12).

Табл. 7.12. Лабораторная диагностика острых осложнений сахарного диабета

Показатель	Диабетический кетоацидоз	Гиперосмолярная кома
Гликемия, ммоль/л	> 15-20	> 30-40
pH крови	7,0–7,3	> 7,3
Кетонурия	+++	+
Эффективная осмо- лярность, мОсм/кг	вариабельна	> 350
Уровень сознания	сохранен/снижен	стопор/кома

При обследовании пациентов с острой декомпенсацией СД необходимо определение уровня гликемии, креатинина и мочевины, электролитов, на основании чего производится расчет эффективной осмолярности. Кроме того, необходима оценка кислотно-основного состояния. **Эффективная осмолярность (ЭО)** рассчитывается по следующей формуле: $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (мЭкв/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)}]$. В норме ЭО составляет 285 – 295 мОсм/л.

У большинства пациентов с ДКА определяется **лейкоцитоз**, выраженность которого пропорциональна уровню кетоновых тел в крови. Уровень **натрия**, как правило, снижен вследствие осмотического оттока жидкости из интрацеллюлярных пространств в экстрацеллюлярные в ответ на гипергликемию. Реже уровень натрия может быть снижен ложноположительно как следствие выраженной гипер-

триглицеридемии. Уровень **калия** сыворотки исходно может быть повышен вследствие его перемещения из экстрацеллюлярных пространств.

Дифференциальная диагностика

Другие причины потери сознания у пациентов с СД. Дифференциальная диагностика с гиперосмолярной комой, как правило, не вызывает затруднений (развивается у пожилых пациентов с СД-2) и не имеет большого клинического значения, т.к. принципы лечения обоих состояний сходны. При невозможности оперативно выяснить причину потери сознания пациента с СД ему показано введение глюкозы, т.к. гипогликемические состояния встречаются значительно чаще, а быстрая положительная динамика на фоне введения глюкозы сама по себе позволяет выяснить причину потери сознания.

Лечение

Лечение ДКА подразумевает регидратацию, коррекцию гипергликемии, электролитных расстройств, а также лечение заболеваний, вызвавших декомпенсацию диабета. Лечение наиболее оптимально проводить в реанимационном отделении специализированного лечебного учреждения. У взрослых пациентов без тяжелой сопутствующей сердечной патологии еще на догоспитальном этапе в качестве первоочередной меры с целью **регидратации** рекомендуется введение изотонического раствора (0,9 % NaCl) ориентировочно со скоростью литр в час (около 15–20 мл на килограмм веса в час). Полное возмещение дефицита жидкости, которое при ДКА составляет 100–200 мл на кг веса, должно быть достигнуто в пределах первых суток лечения. При сопутствующей сердечной или почечной недостаточности этот период времени должен быть увеличен. Для детей рекомендуемый объем изотонического раствора для регидратационной терапии составляет 10–20 мл на кг массы тела в час, при этом за первые 4 часа он не должен превысить 50 мл на кг веса. Полную регидратацию рекомендуется достигнуть примерно через 48 часов. После того как на фоне параллельно проводимой инсулинотерапии уровень гликемии снизится примерно до 14 ммоль/л, переходят на переливание 10 % раствора глюкозы, которым и продолжается регидратация.

В настоящее время принята концепция «малых доз» **инсулина** при лечении ДКА. Используется только инсулин короткого действия. Наиболее оптимально использование внутривенного введения инсу-

лина. Внутримышечное введение инсулина, которое менее эффективно, возможно только при умеренной тяжести ДКА, при стабильной гемодинамике и при невозможности проведения внутривенной терапии. В последнем случае инъекции делаются в прямую мышцу живота, при этом на инсулиновый шприц надевается игла для внутримышечных инъекций (для надежного внутримышечного попадания), и по этой игле инсулин набирается из флакона в шприц.

Возможно несколько вариантов внутривенного введения инсулина. Во-первых, инсулин может вводиться «в резинку» инфузионной системы, при этом необходимое количество инсулина набирается в инсулиновый шприц, после чего в него добирается 1 мл изотонического раствора. Вплоть до достижения уровнем гликемии 14 ммоль/л ежечасно пациенту вводится по 6–10 Ед инсулина короткого действия; в дальнейшем *(параллельно со сменой регидратационного раствора с изотонического на 10 % глюкозу)* в зависимости от ежечасно определяемых показателей гликемии доза инсулина снижается до 4–8 Ед в час. Рекомендованная скорость снижения уровня гликемии не должна превышать 5 ммоль/л в час. Другой вариант внутривенной инсулинотерапии подразумевает использование перфузора. Для приготовления раствора для перфузора исходят из соотношения: к 50 Ед инсулина короткого действия добавляется 2 мл 20 % раствора альбумина человека, после чего добавляется 50 мг 0,9 % изотонического раствора. В случае, если выбран внутримышечный путь введения инсулина, исходно вводится 20 Ед инсулина короткого действия, после чего ежечасно по 6 Ед, а после достижения уровнем гликемии 14 ммоль/л доза снижается до 4 Ед в час. После полной стабилизации гемодинамики и компенсации кислотно-основных нарушений пациент переводится на подкожные инъекции инсулина.

Как указывалось, несмотря на значительный **дефицит калия** в организме (общая потеря 3–6 ммоль/кг), при ДКА его уровень до начала инсулинотерапии может быть несколько повышен. Тем не менее, начало переливания раствора хлорида калия рекомендуется проводить одновременно с началом инсулинотерапии, если уровень калия плазмы меньше 5,5 ммоль/л. Успешная коррекция дефицита калия происходит только на фоне нормализации рН. При низком рН поступление калия внутрь клетки значительно снижено, в связи с этим, по возможности дозу переливаемого хлорида калия желательно адаптировать к конкретному показателю рН (табл. 7.13).

Табл. 7.13. Схема коррекции дефицита калия

Калия плазмы, ммоль/л	Скорость введения хлорида калия, грамм в час*		
	pH < 7,1	pH > 7,1	Усреднено при невозможности мониторинга pH
< 3	3	1,8	3
3–4	1,8	1,2	2
4–5	1,2	1,0	1,5
5–6	1	0,5	1
> 6	препараты калия не вводятся		

* Для расчета используют следующие данные:

1 г KCl = 13,4 ммоль; 1 ммоль KCl = 0,075 г. В 4% раствор KCl: в 100 мл — 4 г KCl,
в 25 мл — 1 г KCl, в 10 мл 0,4 г KCl.

Причиной декомпенсации диабета зачастую являются **инфекционные заболевания** (пиелонефрит, инфицированная язва при синдроме диабетической стопы, пневмония, синусит и проч.). Существует правило, согласно которому при ДКА антибиотикотерапия назначается практически всем пациентам с субфебрилитетом или лихорадкой даже при отсутствии видимого очага инфекции, поскольку собственно для ДКА повышение температуры тела не характерно.

Прогноз

Смертность при ДКА составляет 0,5–5 %, при этом большинство случаев обусловлено поздним и некачественным оказанием медицинской помощи. Смертность наиболее высока (до 50 %) среди пациентов пожилого возраста.

7.7.2. Гиперосмолярная кома

Гиперосмолярная кома (ГОК) — редкое острое осложнение СД-2, развивающееся вследствие выраженной дегидратации и гипергликемии на фоне отсутствия абсолютного дефицита инсулина, сопровождающееся высокой летальностью (табл. 7.14).

Этиология

ГОК, как правило, развивается у пожилых пациентов с СД-2. Такие пациенты чаще всего одиноки, живут без ухода, пренебрегают своим состоянием и самоконтролем и принимают недостаточно жидкости. Часто к декомпенсации приводят инфекции (синдром диабетической стопы, пневмонии, острый пиелонефрит), нарушения мозгового

кровообращения и другие состояния, в результате которых пациенты плохо передвигаются, не принимают сахароснижающие препараты и жидкость.

Табл. 7.14. Гиперосмолярная кома (ГОК)

Этиология	Выраженная декомпенсация СД-2, вызванная развитием сопутствующей патологии (инфаркт, инсульт, инфекции) у пациентов пожилого возраста (> 60–70 лет); прекращение приема сахароснижающих препаратов, отсутствие ухода, ограничение приема жидкости
Патогенез	Выраженная гипергликемия, осмотический диурез, обезвоживание, при сохранении остаточной продукции инсулина, достаточной для подавления кетогенеза
Эпидемиология	Встречается очень редко, почти всегда у пожилых; на ГОК приходится 10–30 % острых гипергликемических состояний у пожилых с СД-2; в $\frac{2}{3}$ случаев развивается у лиц с недиагностированным до этого СД
Основные клинические проявления	Признаки выраженной дегидратации (жажда, сухость кожи, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, слабость, шок); фокальные и генерализованные судороги; сопутствующие заболевания и осложнения (инфекции, тромбозы глубоких вен, пневмония, нарушения мозгового кровообращения, гастропарез), помрачение сознания (сопор, кома)
Диагностика	Анамнез СД-2, пожилой возраст, клиническая картина, выраженная гипергликемия (>30–40 ммоль/л), отсутствие кетонурии и кетоацидоза, гиперосмолярность
Дифференциальная диагностика	Кетоацидотическая и гипогликемические комы, потеря сознания другого генеза (инсульт, инфаркт миокарда и пр.)
Лечение	Регидратация (2,5–3 литра за первые 3 часа), инсулинотерапия (режим «малых доз»), коррекция электролитных расстройств, лечение сопутствующей патологии
Прогноз	Плохой: смертность 15–60 %; наихудший у лиц старческого возраста

Патогенез

Нарастающая гипергликемия и осмотический диурез обуславливают выраженную дегидратацию, которая по указанным выше причинам не восполняется извне. Результатом гипергликемии и дегидратации является гиперосмолярность плазмы. Неотъемлемым компонентом патогенеза ГОК является относительный дефицит инсулина и избыток контринсулярных гормонов, тем не менее, сохраняющейся при СД-2 остаточной секреции инсулина оказывается достаточно для подавления липолиза и кетогенеза, вследствие чего не происходит развития кетоацидоза.

В ряде случаев может определяться умеренной выраженности ацидоз как результат гиперлактатемии на фоне тканевой гипоперфузии. При выраженной гипергликемии для сохранения осмотического баланса в цереброспинальной жидкости увеличивается содержание натрия, поступающего из клеток головного мозга, куда в обмен попадает калий. Нарушается трансмембранный потенциал нервных клеток. Развивается прогрессирующее помрачение сознания в сочетании с судорожным синдромом (рис. 7.10).

Эпидемиология

На ГОК приходится 10–30 % острых гипергликемических состояний у взрослых и пожилых пациентов с СД-2. Примерно в $\frac{2}{3}$ случаев ГОК развивается у лиц с недиагностированным до этого СД.

Клинические проявления

Особенностями клинической картины гиперосмолярной комы являются:

- комплекс признаков и осложнений дегидратации и гипоперфузии: жажда, сухость слизистых, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, слабость, шок;
- фокальные и генерализованные судороги;
- лихорадка, тошнота и рвота (40–65 % случаев);
- из сопутствующих заболеваний и осложнений часто встречаются тромбозы глубоких вен, пневмония, нарушения мозгового кровообращения, гастропарез.

Диагностика

Базируется на данных клинической картины, возрасте пациента и анамнезе СД-2, выраженной гипергликемии при отсутствии кетонурии и кетоацидоза. Типичные лабораторные признаки ГОК представлены в табл. 7.12.

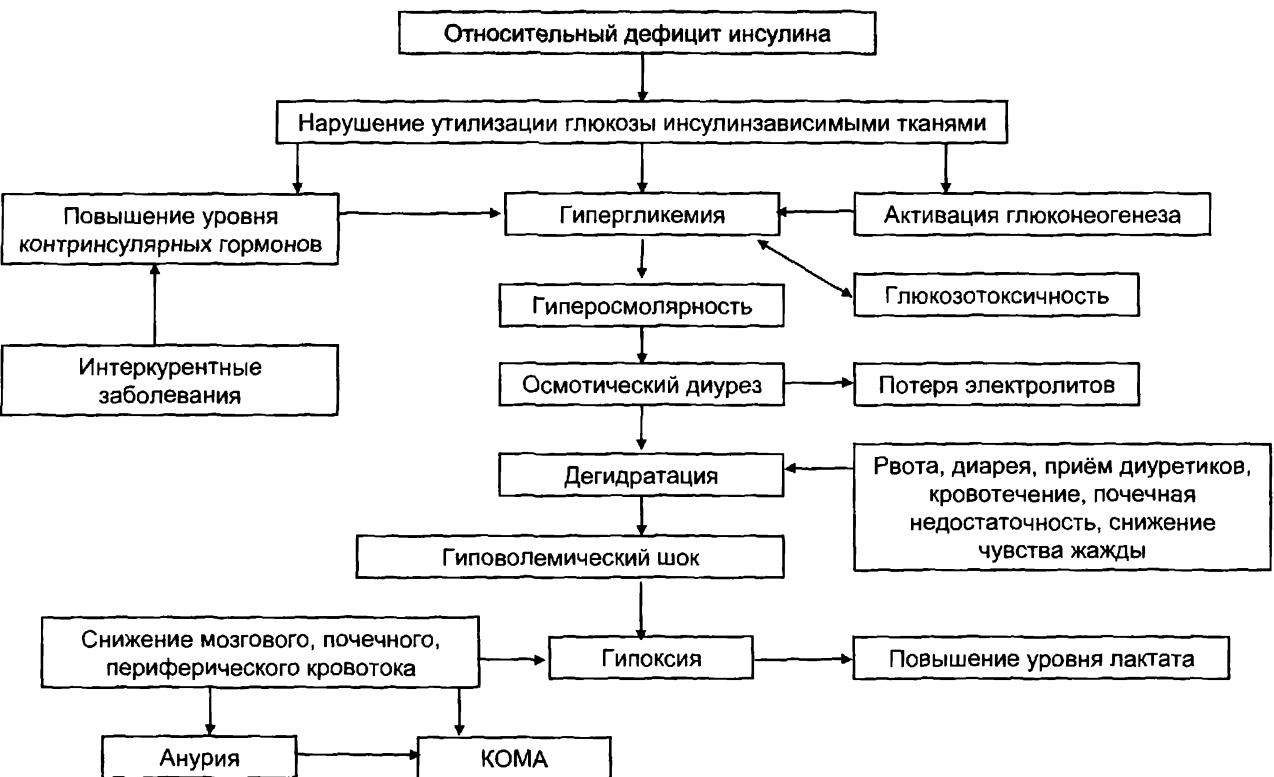


Рис. 7.10. Патогенез гиперосмолярной комы

Дифференциальная диагностика

Другие острые состояния, развивающиеся у пациентов с СД, чаще всего с сопутствующей патологией, приведшей к выраженной декомпенсации СД.

Лечение

Лечение и мониторинг при ГОК, за исключением некоторых особенностей, не отличаются от таковых, описанных для кетоацидотической диабетической комы (п. 7.7.1):

- большой объем начальной регидратации 1,5–2 л за 1-й час; 1 л — за 2-й и 3-й час, далее по 500 мл/ч изотонического раствора хлорида натрия;
потребность во введении калийсодержащих растворов, как правило, больше, чем при кетоацидотической коме;
инсулинотерапия аналогична таковой при КК, но потребность в инсулине меньше и уровень гликемии необходимо снижать не быстрее, чем на 5 ммоль/л в час во избежание развития отека мозга;
введения гипотонического раствора (NaCl 0,45 %) лучше избегать (только при выраженной гипернатриемии: > 155 ммоль/л и/или эффективной осмолярности > 320 мОсм/л);
во введении бикарбоната нет необходимости (только в специализированных реанимационных отделениях при ацидозе с $\text{pH} < 7,1$).

Прогноз

Летальность при ГОК высока и составляет 15–60 %. Наихудший прогноз у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которая, зачастую, и является причиной декомпенсации СД и развития ГОК.

7.7.3. Гипогликемия

Гипогликемия — снижение уровня глюкозы в сыворотке крови ($< 2,2$ – $2,8$ ммоль/л), сопровождающее клинический синдром, характеризующийся признаками активации симпатической нервной системы и/или дисфункцией центральной нервной системы. Гипогликемия как лабораторный феномен не тождественен понятию «гипогликемическая симптоматика», поскольку лабораторные данные и клиническая картина не всегда совпадают.

Этиология

- Передозировка препаратов инсулина и его аналогов, а также препаратов сульфонилмочевины;

недостаточный прием пищи на фоне неизменной сахароснижающей терапии;

- прием алкогольных напитков;
- физические нагрузки на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или без дополнительного приема углеводов;
- развитие поздних осложнений СД (автономная нейропатия с гастропарезом, почечная недостаточность) и ряда других заболеваний (надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, печеночная недостаточность, злокачественные опухоли) при неизменной сахароснижающей терапии (продолжение приема и кумуляция ТСП на фоне почечной недостаточности, сохранение прежней дозы инсулина);
- нарушение техники введения инсулина (внутримышечная инъекция вместо подкожной);
- искусственная гипогликемия (сознательная передозировка сахароснижающих препаратов самим пациентом);
- органический гиперинсулинизм — инсулинома (см. п. 10.3).

Патогенез

Патогенез гипогликемии заключается в нарушении баланса между поступлением глюкозы в кровь, ее утилизацией, уровнем инсулина и контринсулярных гормонов. В норме при уровне гликемии в пределах 4,2—4,7 ммоль/л продукция и высвобождение инсулина из β -клеток подавлены. Снижение уровня гликемии менее 3,9 ммоль/л сопровождается стимуляцией продукции контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, гормон роста, адреналин). Нейрогликопеническая симптоматика развивается при снижении уровня гликемии менее 2,5—2,8 ммоль/л. При передозировке **инсулином** и/или препаратами **сульфонилмочевины** гипогликемия развивается вследствие прямого гипогликемизирующего действия экзогенного или эндогенного гормона. В случае передозировки препаратами сульфонилмочевины гипогликемическая симптоматика может многократно рецидивировать после купирования приступа вследствие того, что длительность действия ряда препаратов может достигать суток и более. ТСП, которые не оказывают стимулирующего влияния на продукцию инсулина (метформин, тиазолидиндионы), сами по себе гипогликемии вызвать не могут, но при их добавлении к препаратам сульфонилмочевины или инсулину прием последних в прежней дозе может стать причиной гипогликемии вследствие кумуляции сахароснижающего эффекта комбинированной терапии (табл. 7.15).

Табл. 7.15. Гипогликемия

Этиология	— Передозировка препаратов инсулина и сульфонилмочевины; недостаточный прием пищи, прием алкоголя, физические нагрузки на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или без дополнительного приема углеводов. — Автономная нейропатия с гастропарезом, почечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, печеночная недостаточность, злокачественные опухоли. — Нарушение техники введения инсулина. — Артифициальная гипогликемия
Патогенез	Снижение уровня гликемии ниже 2,2–2,8 ммоль/л
Эпидемиология	На одного больного, находящегося на интенсивной инсулинотерапии, в год приходится 1 случай тяжелой гипогликемии. При СД-2 у 20 % пациентов, получающих инсулин, и у 6 %, получающих препараты сульфонилмочевины, на протяжении 10 лет развивается как минимум один эпизод тяжелой гипогликемии.
Основные клинические проявления	Адренергические симптомы: тахикардия, мидриаз; беспокойство, агрессивность; дрожь, холодный пот, парестезии; тошнота, сильный голод, гиперсаливация; диарея, обильное мочеиспускание. Нейрогликопенические симптомы: астения, снижение концентрации внимания, головная боль, чувство страха, спутанность сознания, дезориентация, поведенческие нарушения, нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кома
Диагностика	Типичная симптоматика у больного с СД; низкий уровень гликемии по данным экспресс-анализа, купирование симптоматики на фоне приема углеводов или введения глюкозы
Дифференциальная диагностика	Другие причины потери сознания и/или судорожного синдрома у больных СД. Дифференциальная диагностика причин гипогликемии (низкая комплаентность, сопутствующие заболевания, прогрессирование поздних осложнений)

Окончание табл. 7.15

Лечение	При легкой гипогликемии прием углеводов внутрь (наиболее эффективны сладкие напитки), при тяжелой гипогликемии: 50 мл 40 % р-ра глюкозы в/в и/или глюкагон (в/м или п/к)
Прогноз	Легкие гипогликемии у обученных пациентов на фоне хорошей компенсации заболевания безопасны. Частые гипогликемии – признак плохой компенсации СД. У пожилых пациентов – риск провокации сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, кровоизлияние в сетчатку)

При приеме **алкоголя** происходит подавление глюконеогенеза в печени, который является важнейшим фактором, противодействующим гипогликемии. **Физические нагрузки** способствуют инсулиннезависимой утилизации глюкозы, благодаря чему на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или при отсутствии дополнительного приема углеводов могут явиться причиной гипогликемии.

Эпидемиология

Легкие, быстро купирующиеся гипогликемии у пациентов с СД-1, получающих интенсивную инсулинотерапию, могут развиваться несколько раз в неделю, и относительно безвредны. На одного больного, находящегося на интенсивной инсулинотерапии, в год приходится 1 случай тяжелой гипогликемии. В большинстве случаев гипогликемии развиваются в ночное время. При СД-2 у 20 % пациентов, получающих инсулин, и у 6 %, получающих препараты сульфонилмочевины, на протяжении 10 лет развивается как минимум один эпизод тяжелой гипогликемии.

Клинические проявления

Выделяют две основные группы симптомов: адренергические, связанные с активацией симпатической нервной системы и выбросом адреналина надпочечниками, и нейрогликопенические, связанные с нарушением функционирования центральной нервной системы на фоне дефицита ее основного энергетического субстрата. К **адренергическим** симптомам относятся: тахикардия, мидриаз; беспокойство, агрессивность; дрожь, холодный пот, парестезии; тошнота, сильный голод, гиперсаливация; диарея, обильное мочеиспускание. К **нейрогликопеническим** симптомам относят астению,

снижение концентрации внимания, головную боль, чувство страха, спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации; речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезию, нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кому. Четкой зависимости выраженности и последовательности развития симптомов по мере утяжеления гипогликемии может не быть. Могут возникать только адренергические или только нейрогликопенические симптомы. В отдельных случаях, несмотря на восстановление нормогликемии и продолжающуюся терапию, пациенты могут пребывать в ступорозном или даже коматозном состоянии на протяжении нескольких часов и даже дней. Длительная гипогликемия или ее частые эпизоды могут привести к необратимым изменениям в ЦНС (прежде всего в коре больших полушарий), проявления которых значительно варьируют от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых является стойкое слабоумие.

Гипергликемия субъективно переносится пациентами легче, чем эпизоды даже легкой гипогликемии. Поэтому многие пациенты из-за боязни гипогликемии считают необходимым поддержание гликемии на относительно высоком уровне, который фактически соответствует декомпенсации заболевания. Преодоление этого стереотипа требует порой немалых усилий врачей и обучающего персонала.

Диагностика

Клиническая картина гипогликемии у пациента с СД в сочетании с лабораторным (как правило, при помощи глюкометра) выявлением низкого уровня глюкозы крови.

Дифференциальная диагностика

Другие причины, приводящие к потере сознания. Если причина потери сознания больного СД неизвестна и невозможно проведение экспресс-анализа уровня гликемии, ему показано введение глюкозы. Нередко возникает необходимость выяснения причины развития частых гипогликемий у пациентов с СД. Наиболее часто они являются следствием неадекватной сахароснижающей терапии и низкого уровня знаний пациента о своем заболевании. Следует помнить о том, что к снижению потребности в сахароснижающей терапии вплоть до ее полной отмены («исчезнувший СД») могут приводить ряд заболеваний (надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, почечная и печеночная недостаточность), в том числе злокачественные опухоли.

Лечение

Для лечения легкой гипогликемии, при которой пациент в сознании и может сам оказать себе помощь, обычно достаточно принять пищу или жидкость, содержащую углеводы в количестве 1–2 хлебных единиц (10–20 г глюкозы). Такое количество содержится, например, в 200 мл сладкого фруктового сока. Напитки более эффективно купируют гипогликемию, поскольку в жидком виде глюкоза значительно скорее всасывается. Если симптоматика продолжает нарастать, несмотря на продолжающийся прием углеводов, необходимо внутривенное введение глюкозы или внутримышечное глюкагона. Аналогичным образом лечится и тяжелая гипогликемия, протекающая с потерей сознания. В этом случае пациенту вводится около 50 мл **40 % раствора глюкозы внутривенно**. Введение глюкозы необходимо продолжать вплоть до купирования приступа и нормализации гликемии, хотя большей дозы — до 100 мл и более, как правило, не требуется. **Глюкагон** вводится (как правило, приготовленным в заводских условиях наполненным шприцем) внутримышечно или подкожно. Через несколько минут уровень гликемии благодаря индукции глюкагоном гликогенолиза нормализуется. Однако это происходит не всегда: при высоком уровне инсулина в крови глюкагон неэффективен. Период полувыведения глюкагона короче, чем инсулина. При алкоголизме и болезнях печени синтез гликогена нарушен, и введение глюкагона может оказаться неэффективным. Побочным эффектом введения глюкагона может быть рвота, создающая опасность аспирации. Близким пациента желательно владеть техникой инъекции глюкагона.

Прогноз

Легкие гипогликемии у обученных пациентов на фоне хорошей компенсации заболевания безопасны. Частые гипогликемии являются признаком плохой компенсации СД; в большинстве случаев у таких пациентов в остальное время суток определяется более или менее выраженная гипергликемия и высокий уровень гликированного гемоглобина. У пожилых пациентов с поздними осложнениями СД гипогликемии могут провоцировать такие сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда, инсульт, кровоизлияние в сетчатку. Гипогликемическая кома длительностью до 30 мин при адекватном лечении и быстром возвращении сознания, как правило, не имеет каких-либо осложнений и последствий.

7.8. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Поздние осложнения развиваются при обоих типах СД. Клинически выделяют пять основных поздних осложнений СД: макроангиопатию, нефропатию, ретинопатию, нейропатию и синдром диабетической стопы. Неспецифичность поздних осложнений для отдельных типов СД определяется тем, что их основным патогенетическим звеном является хроническая гипергликемия. В связи с этим на момент манифестации СД-1 поздние осложнения у пациентов практически никогда не встречаются, развиваясь через годы и десятилетия в зависимости от эффективности проводимой терапии. Наибольшее клиническое значение при СД-1, как правило, приобретает **диабетическая микроангиопатия** (нефропатия, ретинопатия) и нейропатия (синдром диабетической стопы). При СД-2, напротив, поздние осложнения часто выявляются уже на момент установления диагноза. Во-первых, это связано с тем, что СД-2 манифестирует задолго до установления диагноза. Во-вторых, атеросклероз, клинически проявляющийся макроангиопатией, имеет много общих с СД звеньев патогенеза. При СД-2 наибольшее клиническое значение, как правило, приобретает диабетическая **макроангиопатия**, которая на момент постановки диагноза выявляется у подавляющего большинства пациентов. В каждом конкретном случае набор и выраженность отдельных поздних осложнений варьируют от их парадоксального полного отсутствия, несмотря на значительную длительность заболевания вплоть до сочетания всех возможных вариантов в тяжелой форме.

Поздние осложнения являются **основной причиной смерти** пациентов с СД, а принимая во внимание его распространенность — важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения большинства стран. В связи с этим **основной целью лечения** и наблюдения пациентов с СД является профилактика (первичная, вторичная, третичная) его поздних осложнений.

7.8.1. Диабетическая макроангиопатия

Диабетическая макроангиопатия — собирательное понятие, объединяющее атеросклеротическое поражение крупных артерий при СД,

клинически проявляющееся ишемической болезнью сердца (ИБС), облитерирующим атеросклерозом сосудов головного мозга, нижних конечностей, внутренних органов и артериальной гипертензией (табл. 7.16).

Табл. 7.16. Диабетическая макроангиопатия

Этиология и патогенез	Гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, системное воспаление
Эпидемиология	Риск развития ИБС при СД-2 в 6 раз выше, чем у лиц без СД. Артериальная гипертензия выявляется у 20 % пациентов с СД-1 и у 75 % с СД-2. Облитерирующий атеросклероз периферических сосудов развивается у 10 %, а тромбоэмболия сосудов головного мозга у 8 % пациентов с СД
Основные клинические проявления	Аналогичны таковым у лиц без СД. При СД инфаркт миокарда в 30 % случаев безболевой
Диагностика	Аналогичны таковым у лиц без СД
Дифференциальная диагностика	Другие сердечно-сосудистые заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, вторичные дислипидемии
Лечение	Гипотензивная терапия, коррекция дислипидемии, антиагрегантная терапия, скрининг и лечение ИБС
Прогноз	От сердечно-сосудистых заболеваний умирает 75 % пациентов с СД-2 и 35 % пациентов с СД-1

Этиология и патогенез

Вероятно, аналогичны этиологии и патогенезу атеросклероза у лиц без СД. Атеросклеротические бляшки не отличаются по микроскопическому строению у лиц с СД и без него. Тем не менее при СД на первый план могут выступать дополнительные факторы риска, или же СД усугубляет известные неспецифические факторы. К таковым при СД следует отнести:

1. Гипергликемию. Является фактором риска развития атеросклероза. Увеличение уровня HbA_{1c} на 1 % у пациентов с СД-2 увеличивает

ет риск развития инфаркта миокарда на 15 %. Механизм атерогенного действия гипергликемии не вполне ясен, возможно, он связан с гликозированием конечных продуктов метаболизма ЛПНП и коллагена сосудистой стенки.

2. Артериальную гипертензию (АГ). В патогенезе большое значение придается почечному компоненту (*диабетическая нефропатия*). АГ при СД-2 — не менее значимый фактор риска инфаркта и инсульта, чем гипергликемия.

3. Дислипидемию. Гиперинсулинемия, являющаяся неотъемлемым компонентом инсулинорезистентности при СД-2, обуславливает снижение уровня ЛПВП, повышение уровня триглицеридов и снижение плотности, т.е. усиление атерогенности ЛПНП.

4. Ожирение, которым страдает большинство пациентов с СД-2, является независимым фактором риска атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта (см. п. 11.2).

5. Инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия и высокий уровень инсулин-проинсулин-подобных молекул повышает риск развития атеросклероза, что, возможно, связано с эндотелиальной дисфункцией.

6. Нарушение коагуляции крови. При СД определяется повышение уровня фибриногена, активатора ингибитора тромбоцитов и фактора Виллебранда, в результате чего формируется протромботическое состояние свертывающейся системы крови.

7. Эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся повышением экспрессии активатора ингибитора плазминогена и молекул клеточной адгезии.

8. Окислительный стресс, приводящий к повышению концентрации окисленных ЛПНП и F2-изопростанов.

9. Системное воспаление, при котором происходит повышение экспрессии фибриногена и С-реактивного белка.

Наиболее значимыми факторами риска развития ИБС при СД-2 являются повышенный уровень ЛПНП, пониженный ЛПВП, артериальная гипертензия, гипергликемия и курение. Одним из отличий атеросклеротического процесса при СД является более распространенный и дистальный характер окклюзионного поражения, т.е. В процесс чаще вовлекаются относительно более мелкие артерии, что затрудняет хирургическое лечение и ухудшает прогноз.

Эпидемиология

Риск развития ИБС у лиц с СД-2 в 6 раз выше, чем у лиц без диабета, при этом он одинаков для мужчин и женщин. Артериальная гипертензия выявляется у 20 % пациентов с СД-1 и у 75 % с СД-2. В общем, у больных СД она встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без него. Облитерирующий атеросклероз периферических сосудов развивается у 10 % больных с СД. Тромбоэмболия сосудов головного мозга развивается у 8 % пациентов с СД (в 2–4 раза чаще, чем у лиц без СД).

Клинические проявления

В основном не отличаются от таковых у лиц без СД. В клинической картине СД-2 макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, окклюзионное поражение сосудов ног) зачастую выступают на первый план, и именно при их развитии у пациента нередко впервые обнаруживается гипергликемия. Возможно, вследствие сопутствующей автономной нейропатии до 30 % инфарктов миокарда у лиц с СД протекают без типичного ангинозного приступа (безболевой инфаркт).

Диагностика

Принципы диагностики осложнений атеросклероза (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, окклюзионное поражение артерий ног) не отличаются от таковых для лиц без СД. Измерение **артериального давления** (АД) должно проводиться на каждом визите пациента с СД к врачу, а определение показателей **липидного спектра** крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) при СД необходимо проводить не реже, чем раз в год.

Дифференциальная диагностика

Другие сердечно-сосудистые заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, вторичные дислипидемии.

Лечение

♦ **Контроль артериального давления.** Должный уровень систолического АД при СД составляет менее 130 ммНг, а диастолического 80 ммНг (табл. 7.3). Большинству пациентов для достижения этой цели необходимо назначение нескольких гипотензивных препаратов. Препаратами выбора гипотензивной терапии при СД являются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые при необходимости дополняются тиазидными диуретиками. Препаратами выбора для пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда, являются β-адреноблокаторы.

◆ **Коррекция дислипидемии.** Целевые уровни показателей липидного спектра представлены в табл. 7.3. Препаратами выбора гиполипидемической терапии являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины).

◆ **Антиагрегантная терапия.** Терапия аспирином (75–100 мг/сут) показана пациентам с СД старше 40 лет при повышенном риске развития сердечно-сосудистой патологии (отягощенный семейный анамнез, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, микроальбуминурия), а также всем пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза в качестве вторичной профилактики.

◆ **Скрининг и лечение ИБС.** Нагрузочные тесты для исключения ИБС показаны пациентам с симптомами сердечно-сосудистых заболеваний, а также при выявлении патологии при ЭКГ.

Прогноз

От сердечно-сосудистых заболеваний умирает 75 % пациентов с СД-2 и 35 % пациентов с СД-1. Примерно 50 % больных СД-2 умирают от осложнений ИБС, 15 % от тромбоэмболии сосудов головного мозга. Смертность от инфаркта миокарда у лиц с СД превышает 50 %.

7.8.2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) — микроангиопатия сосудов сетчатки глаза, характеризующаяся развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений и пролиферацией новообразованных сосудов, приводящая к частичной или полной потере зрения (табл. 7.17).

Этиология

Основным этиологическим фактором развития ДР является хроническая гипергликемия. Другие факторы (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, беременность и др.) имеют меньшее значение.

Патогенез

Основными звеньями патогенеза ДР являются:

- микроангиопатия сосудов сетчатки, приводящая к сужению просвета сосудов с развитием гипоперфузии;
- дегенерация сосудов с образованием микроаневризм;
- прогрессирующая гипоксия, стимулирующая пролиферацию сосудов и приводящая к жировой дистрофии и отложению солей кальция в сетчатке;

Табл. 7.17. Диабетическая ретинопатия

Этиология и патогенез	Хроническая гипергликемия, микроангиопатия сосудов сетчатки, ишемия и неоваскуляризация сетчатки, формирование артериовенозных шунтов, витреоретинальные тракции, отслойка и ишемическая дегенерация сетчатки
Эпидемиология	Самая частая причина слепоты среди трудоспособного населения. Спустя 5 лет СД-1 — выявляется у 8 % пациентов, а спустя 30 лет — у 98 % пациентов. На момент диагностики СД-2 выявляется у 20–40 % пациентов, а спустя 15 лет — у 85 %. При СД-1 относительно чаще встречается пролиферативная ретинопатия, а при СД-2 — макулопатия (75 % случаев макулопатии)
Основные клинические проявления	Непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная ретинопатия
Диагностика	Офтальмологическое обследование показано пациентам с СД-1 через 3–5 лет после манифестации заболевания, а пациентам с СД-2 сразу после его выявления. В дальнейшем такие исследования необходимо повторять ежегодно
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания глаз у пациентов с СД
Лечение	Компенсация СД, лазерная фотокоагуляция
Прогноз	Слепота регистрируется у 2 % пациентов с СД. Частота новых случаев слепоты, связанных с ДР, составляет 3,3 случая на 100000 населения в год. При СД-1 снижение HbA _{1c} до 7,0 % приводит к уменьшению риска развития ДР на 75 % и уменьшению риска прогрессирования ДР на 60 %. При СД-2 снижение HbA _{1c} на 1 % приводит к уменьшению риска развития ДР на 20 %

микроинфаркты с экссудацией, приводящие к образованию мягких «ватных пятен»;
отложение липидов с формированием плотных экссудатов;
разрастание в сетчатке пролиферирующих сосудов с образованием шунтов и аневризм, приводящих к дилатации вен и усугублению гипоперфузии сетчатки;

феномен обкрадывания с дальнейшим прогрессированием ишемизации, являющийся причиной образования инфильтратов и рубцов;

отслоение сетчатки в результате ее ишемической дезинтеграции и образования витреоретинальных тракций;

кровоизлияния в стекловидное тело в результате геморрагических инфарктов, массивной сосудистой инвазии и разрыва аневризм;

пролиферация сосудов радужной оболочки (диабетический рубез), приводящая к развитию вторичной глаукомы;

макулопатия с отеком сетчатки.

Эпидемиология

ДР является самой частой причиной слепоты среди трудоспособного населения развитых стран, а риск развития слепоты у пациентов с СД в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. На момент диагностики СД-1 ДР не обнаруживается практически ни у кого из пациентов, спустя 5 лет заболевание выявляется у 8 % пациентов, а при тридцатилетнем стаже диабета — у 98 % пациентов. На момент диагностики СД-2 ДР выявляется у 20–40 % пациентов, а среди пациентов с пятнадцатилетним стажем СД-2 — у 85 %. При СД-1 относительно чаще встречается пролиферативная ретинопатия, а при СД-2 — макулопатия (75 % случаев макулопатии).

Клинические проявления

Согласно общепринятой классификации, выделяют 3 стадии ДР (табл. 7.18).

Диагностика

Полное офтальмологическое обследование, включающее прямую офтальмоскопию с фотографированием сетчатки, показано пациентам с СД-1 через 3–5 лет после манифестации заболевания, а пациентам с СД-2 — сразу после его выявления. В дальнейшем такие исследования необходимо повторять ежегодно.

Табл. 7.18. Классификация диабетической ретинопатии

Стадия ДР	Характерные изменения
Непролиферативная	Микроаневризмы, кровоизлияния, отек, экссудативные очаги в сетчатке. Кровоизлияния имеют вид небольших точек, штрихов или темных пятен округлой формы, локализующихся в центре глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Твердые и мягкие экссудаты, как правило, расположены в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет. Важным элементом этой стадии является отек сетчатки, который локализуется в макулярной области или по ходу крупных сосудов (рис. 7.11 а)
Препролиферативная	Венозные аномалии: четкообразность, извилистость, петлистость, удвоение и выраженные колебания калибра сосудов. Большое количество твердых и «ватных» экссудатов. Интравитреальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретиальных геморрагий (рис. 7.11 б)
Проллиферативная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области претретиальных кровоизлияний. Новообразованные сосуды очень тонкие и хрупкие, вследствие чего часто возникают повторные кровоизлияния. Витреоретинальные тракции приводят к отслойке сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) часто являются причиной развития вторичной глаукомы (рис. 7.11 в)

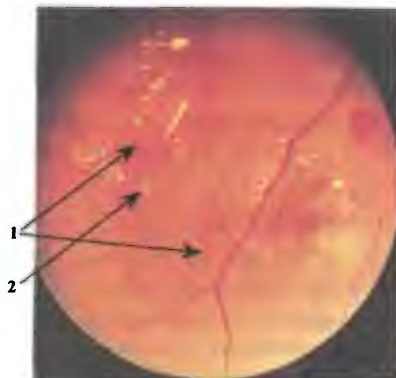
Дифференциальная диагностика

Другие заболевания глаз у пациентов с СД.

Лечение

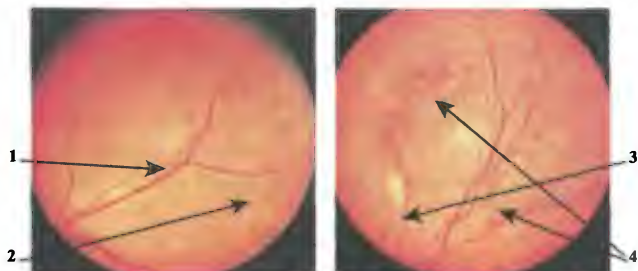
Базовым принципом лечения диабетической ретинопатии, как и других поздних осложнений, является оптимальная компенсация СД. Наиболее эффективным методом лечения диабетической ретинопатии и предупреждения слепоты является **лазерная фотокоагуляция**. Целью

а



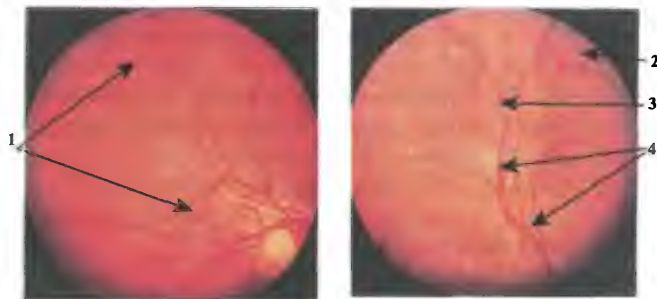
1 – ретинальные геморрагии;
2 – твердые экссудативные очаги

б



1 – формирование мягких экссудативных очагов; 2 – извитость сосудов;
3 – мягкий экссудативный очаг; 4 – ретинальные геморрагии

в



1 – папиллярно новообразованные сосуды в области диска зрительного нерва; 2 – ретинальные геморрагии; 3 – рост новообразованных сосудов;
4 – вены неравномерного калибра

Рис. 7.11. Диабетическая ретинопатия:

а) неproлиферативная; б) препролиферативная; в) пролиферативная

лазерной фотокоагуляции является прекращение функционирования новообразованных сосудов, которые представляют основную угрозу развития таких тяжелых осложнений, как гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, рубеоз радужки и вторичная глаукома.

Прогноз

Слепота регистрируется у 2 % пациентов с СД (3–4 % пациентов с СД-1 и 1,5–2 % пациентов с СД-2). Примерная частота новых случаев слепоты, связанных с ДР, составляет 3,3 случая на 100000 населения в год. При СД-1 снижение HbA1c до 7,0 % приводит к уменьшению риска развития ДР на 75 % и уменьшению риска прогрессирования ДР на 60 %. При СД-2 снижение HbA1c на 1 % приводит к уменьшению риска развития ДР на 20 %.

7.8.3. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДНФ) определяется как альбуминурия (более 300 мг альбумина в сутки или протеинурия более 0,5 г белка в сутки) и/или снижение фильтрационной функции почек у лиц с СД при отсутствии мочевых инфекций, сердечной недостаточности или других заболеваний почек. Микроальбуминурия определяется как экскреция альбумина 30–300 мг/сут или 20–200 мкг/мин.

Этиология и патогенез

Основными факторами риска ДНФ являются длительность СД, хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, заболевания почек у родителей. При ДНФ в первую очередь поражается **клубочковый аппарат** почки.

1. Одним из возможным механизмов, по которому **гипергликемия** способствует развитию поражения клубочков, является аккумуляция сорбитола за счет активизации полиолового пути метаболизма глюкозы, а также ряда конечных продуктов гликирования.

2. Гемодинамические нарушения, а именно **внутриклубочковая артериальная гипертензия** (повышение кровяного давления внутри клубочков почки) является важнейшим компонентом патогенеза ДНФ.

Причиной внутриклубочковой гипертензии является нарушение тонуса артериол: расширение приносящей и сужение выносящей.

Табл. 7.19. Диабетическая нефропатия

Этиология и патогенез	Хроническая гипергликемия, внутриклубочковая и системная артериальная гипертензия, генетическая предрасположенность
Эпидемиология	Микроальбуминурия определяется у 6–60 % пациентов с СД-1 спустя 5–15 лет после его манифестации. При СД-2 ДНФ развивается у 25 % представителей европейской расы и у 50 % азиатской расы. Общая распространенность ДНФ при СД-2 составляет 4–30 %
Основные клинические проявления	На ранних стадиях отсутствуют. Артериальная гипертензия, нефротический синдром, ХПН
Диагностика	Микроальбуминурия (экскреция альбумина 30–300 мг/сут или 20–200 мкг/мин), протеинурия, повышение, а затем снижение скорости клубочковой фильтрации, признаки нефротического синдрома и ХПН
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания почек и причины ХПН
Лечение	Компенсация СД и артериальной гипертензии, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, начиная со стадии микроальбуминурии, низкобелковая и низкосолевая диета. При развитии ХПН — гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки
Прогноз	У 50 % пациентов с СД-1 и у 10 % с СД-2, у которых выявляется протеинурия, в течение последующих 10 лет развивается ХПН. 15 % всех смертей пациентов с СД-1 моложе 50 лет связаны с ХПН вследствие ДНФ

Это, в свою очередь, происходит под воздействием ряда гуморальных факторов, таких как ангиотензин-2 и эндотелин, а также вследствие нарушения электролитных свойств базальной мембраны клубочков. Кроме того, внутриклубочковой гипертензии способствует системная гипертензия, которая определяется у большинства пациентов с ДНФ. Вследствие внутриклубочковой гипертензии происходит повреждение базальных мембран и фильтрационных пор,

через которые начинают проникать следовые (*микроальбуминурия*), а затем значимые количества альбумина (*протеинурия*). Утолщение базальных мембран вызывает изменение их электролитных свойств, что само по себе приводит к попаданию большего количества альбумина в ультрафильтрат даже при отсутствии изменения размера фильтрационных пор.

3. Генетическая предрасположенность. У родственников пациентов с ДНФ с повышенной частотой встречается артериальная гипертензия. Существуют данные о связи ДНФ с полиморфизмом гена АПФ. Микроскопически при ДНФ выявляется утолщение базальных мембран клубочков, экспансия мезангия, а также фиброзные изменения приносящих и выносящих артериол. На конечной стадии, которая клинически соответствует хронической почечной недостаточности (ХПН), определяется очаговый (Киммельстиля-Уилсона), а затем диффузный гломерулосклероз.

Эпидемиология

Микроальбуминурия определяется у 6–60 % пациентов с СД-1 спустя 5–15 лет после его манифестации. ДНФ определяется у 35 % с СД-1, чаще у мужчин и у лиц, у которых СД-1 развился в возрасте моложе 15 лет. При СД-2 ДНФ развивается у 25 % представителей европейской расы и у 50 % азиатской расы. Общая распространенность ДНФ при СД-2 составляет 4–30 %.

Клинические проявления

Относительно ранним клиническим проявлением, которое косвенно связано с ДНФ, является артериальная гипертензия. Другие клинически явные проявления относятся к поздним. К ним можно отнести проявления нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности.

Диагностика

Скрининг на ДНФ у лиц с СД подразумевает ежегодное тестирование на **микроальбуминурию** при СД-1 спустя 5 лет после манифестации заболевания, а при СД-2 – сразу после его выявления. Кроме того, необходимо как минимум ежегодное определение уровня креатинина для расчета **скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**. СКФ может быть рассчитана при помощи различных формул, например, по формуле Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ} = \frac{a \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]}{\text{креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

Для мужчин: $a = 1,23$ (норма СКФ 100 — 150 мл/мин)

Для женщин: $a = 1,05$ (норма СКФ 85 — 130 мл/мин)

На начальных стадиях ДНФ может быть выявлено повышение СКФ, которая постепенно падает по мере развития ХПН. Микроальбуминурия начинает определяться через 5—15 лет после манифестации СД-1; при СД-2 в 8—10 % случаев она обнаруживается сразу после его выявления, вероятно, вследствие длительного бессимптомного течения заболевания до постановки диагноза. Пик развития явной протеинурии или альбуминурии при СД-1 приходится между 15 и 20 годами после его начала. Протеинурия свидетельствует о **необратимости** ДНФ, которая рано или поздно приведет к ХПН. Уремия в среднем развивается через 7—10 лет после появления явной протеинурии. Следует заметить, что СКФ не коррелирует с протеинурией.

Дифференциальная диагностика

Другие причины протеинурии и почечной недостаточности у лиц с СД. В большинстве случаев ДНФ сочетается с артериальной гипертензией, диабетической ретинопатией или нейропатией, при отсутствии которых дифференциальная диагностика должна быть особо тщательной. В 10 % случаев при СД-1 и в 30 % случаев при СД-2 протеинурия не связана с ДНФ.

Лечение

◆ Основными условиями первичной и вторичной **профилактики** ДНФ являются компенсация СД и поддержание нормального системного артериального давления. Кроме того, первичная профилактика ДНФ подразумевает уменьшение потребления белковой пищи — менее 35 % суточного калоража.

◆ На стадиях **микроальбуминурии** и **протеинурии** пациентам показано назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина. При сопутствующей артериальной гипертензии они назначаются в гипотензивных дозах, при необходимости в комбинации с другими гипотензивными препаратами. При нормальном артериальном давлении эти препараты назначаются в дозах, не приводящих к развитию гипотонии. Как ингибиторы АПФ (при СД-1 и СД-2), так и блокаторы рецепторов ангиотензина (при СД-2) способствуют предотвращению перехода микроальбуминурии в протеинурию. В ряде случаев на фоне указанной терапии в сочетании с компенсацией диабета по другим параметрам микроальбуминурия ликвидируется. Кроме того, начиная со стадии микроальбуминурии необходимо

сокращение потребление белков менее 10 % суточного калоража (или менее 0,8 грамм на кг веса) и соли менее 3 грамм в день.

◆ На стадии ХПН, как правило, требуется коррекция сахароснижающей терапии. Большинство пациентов с СД-2 необходимо перевести на инсулинотерапию, поскольку кумуляция ТСП несет риск развития тяжелой гипогликемии. У большинства пациентов с СД-1 происходит снижение потребности в инсулине, поскольку почка является одним из основных мест его метаболизма. При повышении уровня креатинина сыворотки до 500 мкмоль/л и более необходимо ставить вопрос о подготовке пациента к экстракорпоральному (гемодиализ, перитонеальный диализ) или хирургическому (трансплантация почки) методу лечения. Трансплантация почки показана при уровне креатинина до 600–700 мкмоль/л и снижении скорости клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин, гемодиализ — 1000–1200 мкмоль/л и менее 10 мл/мин соответственно.

Прогноз

У 50 % пациентов с СД-1 и 10 % с СД-2, у которых выявляется протеинурия, в течение последующих 10 лет развивается ХПН. 15 % всех смертей пациентов с СД-1 моложе 50 лет связано с ХПН вследствие ДНФ.

7.8.4. Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДНЕ) представляет собой сочетание синдромов поражения нервной системы, которые могут быть классифицированы в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс ее различных отделов (сенсомоторная, автономная), а также распространенности и тяжести поражения (табл. 7.20).

I. Сенсомоторная нейропатия:

- симметричная;
- фокальная (мононейропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, мононейропатия конечностей и туловища).

II. Автономная (вегетативная) нейропатия:

- кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации);
- гастроинтестинальная (атония желудка, дискинезия желчных путей, диабетическая энтеропатия);
- урогенитальная (с нарушением функций мочевого пузыря и половой функции);

- нарушение у пациента способности распознавать гипогликемию;
- нарушение функции зрачка;
нарушение функций потовых желез (дистальный ангидроз, гипергидроз при еде).

Табл. 7.20. Диабетическая нейропатия

Этиология и патогенез	Активация полиолового пути метаболизма глюкозы, гликозилирование мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток, микроангиопатия <i>vasa nervorum</i>
Эпидемиология	Распространенность при обоих типах СД — около 30 %
Основные клинические проявления	<i>Сенсомоторная нейропатия</i> : парестезии, снижение чувствительности, боли в ногах, «синдром беспокойных ног». <i>Вегетативная нейропатия</i> : тахикардия покоя, ортостатическая гипотония, гастропарез, нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция
Диагностика	Оценка различных видов чувствительности (в первую очередь, на стопах), функциональные тесты (ортостатический, Вальсальвы) для диагностики вегетативной нейропатии
Дифференциальная диагностика	Нейропатия другого генеза. Автономную нейропатию необходимо дифференцировать с органической патологией другого генеза
Лечение	Оптимизация сахароснижающей терапии, уход за ногами, нейротропные препараты, симптоматическая терапия
Прогноз	На ранних стадиях в случае стойкой эугликемической компенсации СД обратима

Этиология и патогенез

Основной причиной ДНЕ является гипергликемия. Предполагается несколько механизмов ее патогенеза:

активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, в результате чего в нервных клетках происходит накопление сорбитола, фруктозы и снижение содержания миоинозитола и глутатиона. Это, в свою очередь, приводит к активизации свободнорадикальных процессов и снижению уровня оксида азота;

неэнзиматическое гликозилирование мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток;
микроангиопатия *vasa nervorum*, которая приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии нервов.

Эпидемиология

Распространенность ДНЕ при обоих типах СД составляет около 30 %. При СД-1 спустя 5 лет от начала заболевания она начинает выявляться у 10 % пациентов. Частота новых случаев ДНЕ при СД-2 составляет около 6 % пациентов в год. Наиболее частым вариантом является дистальная симметричная сенсомоторная ДНЕ.

Клинические проявления

Сенсомоторная ДНЕ проявляется комплексом двигательных и чувствительных нарушений. Частым симптомом дистальной формы ДНЕ являются **парестезии**, которые проявляются ощущением «ползания мурашек», онемением. Пациенты часто жалуются на зябкость ног, хотя они остаются теплыми на ощупь, что является признаком, позволяющим отличить полинейропатию от ишемических изменений, когда ноги на ощупь холодные. Ранним проявлением сенсорной нейропатии является нарушение вибрационной чувствительности. Характерным является синдром «беспокойных ног», представляющий собой сочетание ночных парестезии и повышенной чувствительности. **Боли в ногах** чаще беспокоят ночью, при этом иногда пациент не может выносить прикосновения одеяла. В типичном случае боли в противоположность таковым при облитерирующих заболеваниях артерий могут уменьшаться при ходьбе. Спустя годы боль может спонтанно прекратиться вследствие гибели мелких нервных волокон, отвечающих за болевую чувствительность. **Гипоэстезия** проявляется выпадением чувствительности по типу «чулок» и «перчаток». Нарушение глубокой, проприоцептивной чувствительности приводит к нарушению координации и затруднению передвижений (сенсорная атаксия). Пациент жалуется на «чужие ноги», ощущение «стояния на вате». Нарушение трофической иннервации приводит к дегенеративным изменениям кожи, костей и сухожилий. Нарушение болевой чувствительности приводит к частым, не замечаемым пациентом микротравмам стоп, которые легко инфицируются. Нарушение координации и ходьбы приводит к нефизиологическому перераспределению нагрузки на суставы стопы. В результате нарушаются анатомические взаимоотношения в опорно-двигательном аппарате ноги.

Деформируется свод стопы, развиваются отеки, фактуры, хронические гнойные процессы (см. п. 7.8.5).

Выделяют несколько форм автономной ДНЭ. Причина **кардиоваскулярной формы** — нарушение иннервации сердечно-легочного комплекса и крупных сосудов. Блуждающий нерв является наиболее длинным нервом, в связи с чем поражается раньше других. В результате преобладания симпатических влияний развивается **тахикардия покоя**. Неадекватная реакция на ортостаз проявляется **ортостатической гипотензией** и синкопальными состояниями. Вегетативная денервация легочно-сердечного комплекса приводит к отсутствию вариабельности сердечного ритма. С автономной нейропатией связывают повышенную распространенность среди больных СД безболевых инфарктов миокарда.

Симптомами **гастроинтестинальной формы** ДНЭ являются гастропарез с замедленным или, наоборот, быстрым опорожнением желудка, что может создать сложности в подборе инсулинотерапии, поскольку время и объем всасывания углеводов неопределенно варьируют; атония пищевода, рефлюкс-эзофагит, дисфагия; водянистая диарея. Для **урогенитальной формы** ДНЭ характерны атония мочевого пузыря и мочевого пузыря, приводящая к склонности к мочевым инфекциям; эректильная дисфункция (около 50 % больных СД); ретроградная эякуляция.

Другие возможные проявления вегетативной ДНЭ — нарушение способности распознавать гипогликемию, нарушение функции зрачка, нарушение функции потовых желез (ангидроз), диабетическая амиотрофия.

Диагностика

Неврологическое обследование пациентов с СД необходимо проводить ежегодно. Как минимум оно подразумевает проведение тестов, направленных на выявление дистальной сенсомоторной нейропатии. Для этого используется оценка вибрационной чувствительности при помощи градуированного камертона, тактильной чувствительности при помощи монофиламента, а также температурной и болевой чувствительности. По показаниям изучается состояние вегетативной нервной системы: для диагностики недостаточности парасимпатической иннервации сердца используют ряд функциональных проб, таких как измерение ЧСС при глубоком дыхании с оценкой вариабельности

сердечного ритма и пробу Вальсальвы; для диагностики недостаточности симпатической иннервации сердца используют ортостатическую пробу.

Дифференциальная диагностика

Нейропатии другого генеза (алкогольная, уремическая, при B_{12} -дефицитной анемии и др.). Диагноз дисфункции того или иного органа в результате вегетативной нейропатии устанавливается только после исключения органной патологии.

Лечение

1. Оптимизация сахароснижающей терапии.
2. Уход за ногами (см. п. 7.8.5).
3. Эффективность нейротропных препаратов (α -липоевая кислота) подтверждается не во всех исследованиях.
4. Симптоматическая терапия (обезболивание, силденафил при эректильной дисфункции, флуорокортизон при ортостатической гипотонии и др.).

Прогноз

На начальных стадиях ДНЕ может быть обратимой на фоне стойкой компенсации СД. ДНЕ определяется у 80 % пациентов с язвенным поражением и является основным фактором риска ампутации ног при СД.

7.8.5. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) — патологическое состояние стопы при СД, возникающее на фоне поражения периферических нервов, кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляющееся острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами (табл. 7.21).

Этиология и патогенез

Патогенез СДС многокомпонентен и представлен сочетанием нейропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию. Исходя из преобладания в патогенезе того или иного из перечисленных факторов, выделяют 3 основные формы СДС:

Табл. 7.21. Синдром диабетической стопы

Этиология и патогенез	<i>Нейропатическая форма</i> (70 %): снижение трофической иннервации, изменение точек опоры, гиперкератоз, снижение болевой чувствительности, инфицирование <i>Ишемическая</i> (3–7 %) и <i>нейроишемическая</i> (15–20 %) формы: атеросклероз сосудов нижних конечностей
Эпидемиология	Наблюдается у 10–25 %, а по некоторым данным, в той или иной форме у 30–80 % больных СД
Основные клинические проявления	<i>Нейропатическая форма</i> : снижение всех видов чувствительности, деформация стоп, инфицированные язвы (преимущественно на подошве и межпальцевых промежутках), остеоартропатия. <i>Ишемическая форма</i> : «перемежающаяся хромота», снижение пульсации на сосудах стопы, язвы по типу акральных некрозов (кончики пальцев, пятка)
Диагностика	Осмотр ног, оценка неврологического статуса и состояния артериального кровотока, рентгенография, бактериологическое исследование раневого отделяемого
Дифференциальная диагностика	Раневые процессы на стопах другого генеза, другие окклюзионные заболевания сосудов, клинические формы СДС между собой
Лечение	Компенсация диабета, уход за ногами, обучение пациентов <i>Нейропатическая форма</i> : разгрузка стопы, антибиотикотерапия, обработка раны, подбор обуви <i>Ишемическая форма</i> : эрготерапия, реваскуляризационные операции, аспирин, антикоагулянты, тромболитики, препараты простагландина
Прогноз	Ампутация ног у пациентов с СД производится в 20–40 раз чаще, чем у лиц без диабета

I. Нейропатическая форма (60–70 %):

- без остеоартропатии;
- с диабетической остеоартропатией.

II. Нейроишемическая (смешанная) форма (15–20 %).**III. Ишемическая форма (3–7 %).**

Нейропатическая форма СДС. При диабетической нейропатии в первую очередь поражаются дистальные отделы наиболее длинных нервов. Длительный дефицит трофической импульсации приводит к гипотрофии кожи, костей, связок, сухожилий и мышц. Результатом гипотрофии соединительных структур является деформация стопы с нефизиологичным перераспределением опорной нагрузки и ее чрезмерным увеличением на отдельные участки. В этих местах, например в области проекции головок плюсневых костей, отмечаются утолщение кожи и формирование гиперкератозов. Постоянное давление на эти участки приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей, что создает предпосылки для формирования язвенного дефекта. В результате атрофии и нарушения потоотделения кожа становится сухой, легко трескается. Из-за снижения болевой чувствительности пациент часто не обращает внимания на происходящие изменения. Он не может своевременно обнаружить неудобство обуви, что приводит к образованию потертостей и мозолей, не замечает внедрения инородных тел, мелких ранок в местах растрескивания. Ситуацию усугубляет нарушение глубокой чувствительности, проявляющееся в нарушении походки, неправильной установке ноги. Наиболее часто язвенный дефект инфицируется стафилококками, стрептококками, бактериями кишечной группы; нередко присоединяется анаэробная флора. Нейропатическая остеоартропатия является результатом выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолиз, гиперостоз).

Ишемическая форма СДС является следствием атеросклероза артерий нижних конечностей, приводящего к нарушению магистрального кровотока, т.е. является одним из вариантов диабетической макроангиопатии.

Эпидемиология

СДС наблюдается у 10–25 %, а по некоторым данным, в той или иной форме у 30–80 % больных СД. В США ежегодные расходы на лечение больных с СД с СДС составляют 1 млрд. долларов.

Клинические проявления

При **нейропатической форме СДС** выделяют два наиболее частых вида поражения: нейропатическая язва и остеоартропатия (с развитием



Рис. 7.12. Нейропатическая язва при синдроме диабетической стопы

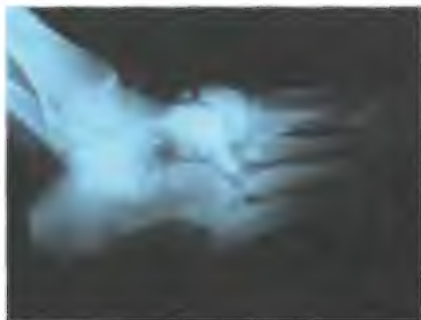


Рис. 7.13. Сустав Шарко при синдроме диабетической стопы

В типичных случаях пациенты предъявляют жалобы на «перемежающуюся хромоту». Тяжесть ишемического поражения конечности определяется тремя основными факторами: тяжестью стеноза, развитием коллатерального кровотока, состоянием свертывающей системы крови.

Диагностика

Осмотр ног больного СД должен производиться каждый раз во время визита к врачу, не реже раза в полгода. Диагностика СДС включает:

сустава Шарко). **Нейропатические язвы**, как правило, локализуются в области подошвы и межпальцевых промежутков, т.е. на участках стопы, испытывающих наибольшее давление (рис. 7.12).

Деструктивные изменения костно-связочного аппарата стопы могут прогрессировать на протяжении многих месяцев и привести к выраженной костной деформации — **диабетической остео-артропатии** и формированию **сустава Шарко**, при этом стопу образно сравнивают с «мешком с костями» (рис. 7.13).

При **ишемической форме СДС** кожа на стопах холодная, бледная или цианотичная; реже имеет розовато-красный оттенок из-за расширения поверхностных капилляров в ответ на ишемию. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов — на кончиках пальцев, краевой поверхности пяток (рис. 7.14).

Пульс на артериях стопы, подколенных и бедренных артериях ослаблен или не пальпируется.

осмотр ног;
оценку неврологического статуса — различных видов чувствительности, сухожильных рефлексов, электромиографию;
оценку состояния артериального кровотока — ангиографию, доплерометрию, доплерографию;
рентгенографию стоп и голеностопных суставов;
бактериологическое исследование раневого отделяемого.



Рис. 7.14. Акральные некрозы при ишемической форме синдрома диабетической стопы

Дифференциальная диагностика

Проводится с раневыми процессами на стопах другого генеза, а также другими окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей и патологией суставов стопы. Кроме того, необходимо дифференцировать клинические формы СДС (табл. 7.22).

Лечение

Лечение **нейропатически-инфицированной** формы СДС включает комплекс следующих мероприятий:

- оптимизацию компенсации СД, как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД-2 — перевод на него;
- системную антибиотикотерапию;
- полную разгрузку стопы (это может в течение нескольких недель привести к заживлению язв, существующих годами);
- местную обработку раны с удалением участков гиперкератоза;
- уход за ногами, правильный подбор и ношение специальной обуви.

Своевременно проведенная консервативная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95 % случаев.

Табл. 7.22. Дифференциальная диагностика клинических форм СДС

Признак	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Средний возраст	Любой, но часто до 40 лет	Старше 55 лет
Длительность СД	Более 5 лет	Любой, но часто 1–3 года
Другие поздние осложнения	Часто	Могут быть невыражены
Сосудистая патология	Макроангиопатии может не быть	Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ИБС
Язвы стоп в анамнезе	Часто	Редко
Состояние пораженного участка	Обычно безболезненный. По ночам могут беспокоить сильные боли и парестезии (синдром «беспокойных ног»)	Болезненный. Пробы для определения состояния артериального кровоснабжения ног положительные. При сопутствующей нейропатии перемежающаяся хромота может отсутствовать
Состояние ног	Ноги теплые, розовые. Кожа сухая, тестообразная, трескающаяся. Пульс прощупывается, вены полнокровны	Ноги влажные, холодные, синюшные. Пульс ослаблен или не пальпируется. Оволосение отсутствует
Локализация язв	Преимущественно на подошве, в межпальцевых промежутках	Преимущественно на пальцах и на пятке (акральные некрозы)
Чувствительность	Определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности (по типу «носков» и «перчаток»), а также ослабление коленного и лютчного рефлексов, атрофия мышц	Выраженное нарушение чувствительности чаще отсутствует
Изменения стопы	Часто возникают деформация стопы и остеоартропатия	Костные изменения развиваются редко
Рентгенография	Остеопения, остеолит, спонтанные фрактуры суставов стопы, нарушение структуры свода стопы	Медиасклероз сосудов голени и стопы (кальцификация <i>tunica media</i> сосудов)

Лечение **ишемической** формы СДС включает:

оптимизацию компенсации СД, как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД-2 — перевод на него;
при отсутствии язвенно-некротических поражений эрготерапию (1–2-часовая ходьба в день, способствующая развитию коллатерального кровотока);
реvascularизационные операции на пораженных сосудах;
консервативную терапию: антикоагулянты, аспирин (до 100 мг/сут), при необходимости — фибринолитики, препараты простагландина E1 и простациклина.

При развитии обширного гнойно-некротического поражения при всех вариантах СДС ставится вопрос об ампутации.

Прогноз

От 50 до 70 % от общего количества выполненных ампутаций ног приходится на долю больных СД. Ампутация ног у пациентов с СД производится в 20–40 раз чаще, чем у лиц без диабета.

7.9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности (табл. 7.23). Это определение не исключает того, что патология углеводного обмена могла предшествовать наступлению беременности. ГСД следует отличать от ситуаций, когда у женщины с диагностированным ранее диабетом (в силу возраста, чаще СД-1) наступает беременность.

Этиология и патогенез

При ГСД сходны с таковыми при СД-2. Высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также увеличение образования кортизола корой надпочечников приводят при беременности к развитию физиологической инсулинорезистентности. Развитие ГСД связывают с тем, что инсулинорезистентность, закономерно развивающаяся при беременности, и, следовательно, повышенная потребность в инсулине у предрасположенных лиц превышает функциональную способность β -клеток ПЖЖ. После родов с возвращением гормональных и метаболических взаимоотношений к исходному уровню он, как правило, проходит.

Табл. 7.23. Гестационный сахарный диабет

Этиология и патогенез	Вероятно, аналогичны таковым при СД-2. Наследственная предрасположенность в сочетании с физиологической гестационной инсулино-резистентностью и факторами риска: — возраст старше 30 лет — избыточная масса тела — СД-2 у ближайших родственников — глюкозурия — гидрамнион и крупный плод — предшествовавшее рождение ребенка массой тела более 4000 г или мертворождение — принадлежность к национальности или расе с повышенным риском развития СД-2
Эпидемиология	1–14 % всех беременных (в США и Великобритании 3–4 %)
Основные клинические проявления	Как правило, отсутствуют
Диагностика	Гипергликемия; ОГТТ в группах риска
Дифференциальная диагностика	Истинный СД, глюкозурия беременных
Лечение	Гипокалорийная диета; при невозможности достижения компенсации — инсулинотерапия
Прогноз	При неудовлетворительной компенсации вероятность развития различной патологии у плода составляет 30 %, гипогликемии в первые сутки после родов — 45 %. Более чем у 50 % женщин в течение последующих 15 лет манифестирует СД-2

ГСД обычно развивается в середине 2 триместр, между 4 и 8 месяцами беременности. Подавляющее большинство пациенток имеет избыток массы тела и отягощенный по СД-2 анамнез. Факторы риска развития ГСД, а также группы женщин с низким риском развития ГСД приведены в табл. 7.24.

Табл. 7.24. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета

Повышенный риск ГСД	Низкий риск ГСД
— Возраст старше 30 лет — Метаболический синдром и/или избыточная масса тела — СД-2 у ближайших родственников — Глюкозурия — Гидрамнион и крупный плод — Предшествовавшее рождение ребенка массой тела более 4000 г или мертворождение — Принадлежность к национальности или расе с повышенным риском развития СД-2	— Возраст моложе 25 лет — Нормальная масса тела — Отсутствие СД у ближайших родственников — в прошлом не выявлялось нарушения толерантности к глюкозе — в прошлом не было неблагоприятных исходов беременности — Белая раса

Гипергликемия матери приводит к гипергликемии в системе кровообращения ребенка. Глюкоза легко проникает через плаценту и непрерывно переходит к плоду из крови матери. Также происходят активный транспорт аминокислот и перенос кетоновых тел плоду. В отличие от этого инсулин, глюкагон и свободные жирные кислоты матери в кровь плода не попадают. В первые 9–12 недель беременности ПЖЖ плода еще не вырабатывает собственный инсулин. Это время соответствует той фазе органогенеза плода, когда при постоянной гипергликемии у матери могут формироваться различные пороки развития (сердца, позвоночника, спинного мозга, ЖКТ). С 12-й недели беременности ПЖЖ плода начинает синтезировать инсулин, и в ответ на гипергликемию развиваются реактивная гипертрофия и гиперплазия β -клеток фетальной ПЖЖ. Вследствие гиперинсулинемии развиваются макросомия плода, а также угнетение синтеза лецитина, что объясняет высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. В результате гиперплазии β -клеток и гиперинсулинемии появляется склонность к тяжелым и длительным гипогликемиям.

Эпидемиология

СД страдают 0,3 % всех женщин репродуктивного возраста, 0,2–0,3 % беременных уже исходно больны СД, а в 1–14 % беременностей развивается ГСД или манифестирует истинный СД. Распространенность ГСД варьирует в разных популяциях, так, в США он выявляется примерно у 4 % беременных (135 тыс. случаев в год).

Клинические проявления

При ГСД отсутствуют. Могут быть неспецифические симптомы декомпенсации СД.

Диагностика

Определение уровня глюкозы крови натощак показано всем беременным женщинам в рамках биохимического анализа крови. Женщинам, которые относятся к группе риска (табл. 7.24), показано проведение **орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)**. Описано много вариантов его проведения у беременных. Наиболее простой из них подразумевает следующие правила:

3 дня до обследования женщина находится на обычном питании и придерживается обычной для себя физической активности; тест проводится утром натощак, после ночного голодания не менее 8 часов;

после взятия пробы крови натощак женщина в течение 5 минут выпивает раствор, состоящий из 75 грамм сухой глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды; повторное определение уровня гликемии проводится через 2 часа.

диагноз ГСД устанавливается по следующим **критериям**:

- глюкоза цельной крови (венозной, капиллярной) натощак $\geq 6,1$ ммоль/л **или**
 - глюкоза плазмы венозной крови ≥ 7 ммоль/л **или**
глюкоза цельной капиллярной крови или плазмы венозной крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л.
- если у женщины, которая относится к группе риска, результаты исследования соответствуют норме, тест проводится повторно на 24–28 неделе беременности.

Дифференциальная диагностика

ГСД и истинный СД; глюкозурия беременных.

Лечение

Риск для матери и плода, а также подходы к лечению СД и особенности контроля за ним при ГСД и при истинном СД одинаковы. Поздние осложнения СД во время беременности могут значительно прогрессировать, однако при качественной компенсации СД показаний для прерывания беременности нет. Женщина, страдающая СД (как правило, речь идет о СД-1), должна планировать беременность в молодом возрасте, когда риск развития осложнений наиболее низок. Если планируется беременность, то рекомендуется отменять конт-

рацепцию спустя несколько месяцев после достижения оптимальной компенсации. Противопоказаниями к планированию беременности являются тяжелая нефропатия с прогрессирующей почечной недостаточностью, тяжелая ИБС, тяжелая пролиферативная ретинопатия, не поддающаяся коррекции, кетоацидоз на ранних сроках беременности (кетоновые тела являются тератогенными факторами).

Целью лечения ГСД и истинного СД во время беременности является достижение следующих лабораторных показателей:

гликемия натощак $< 5\text{--}5,8$ ммоль/л;

гликемия через 1 ч после еды $< 7,8$ ммоль/л;

гликемия через 2 ч после еды $< 6,7$ ммоль/л;

среднее значение дневного гликемического профиля $< 5,5$ ммоль/л;

уровень HbA1c при ежемесячном контроле, как у здоровых (4–6 %).

При СД-1, как и вне беременности, женщина должна получать интенсивную инсулинотерапию, однако уровень гликемии во время беременности рекомендуется оценивать 7–8 раз в сутки. При невозможности достижения нормогликемической компенсации на фоне обычных инъекций, необходимо рассмотреть вопрос о переводе пациентки на инсулинотерапию при помощи дозатора инсулина.

На первом этапе **лечения ГСД** назначается диетотерапия, заключающаяся в ограничении суточного калоража примерно до 25 кКал/кг фактического веса, в первую очередь за счет легкоусваиваемых углеводов и жиров животного происхождения, а также расширение физических нагрузок. Если на фоне диетотерапии не удастся достичь поставленных целей лечения, пациентке необходимо назначить интенсивную инсулинотерапию. Любые таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП) при беременности **противопоказаны**. На инсулинотерапию оказывается необходимым переводить около 15 % женщин.

Прогноз

При неудовлетворительной компенсации ГСД и СД во время беременности вероятность развития различной патологии у плода составляет 30 % (риск в 12 раз выше, чем в общей популяции). Более чем у 50 % женщин, у которых во время беременности выявлялся ГСД, в течение последующих 15 лет манифестирует СД-2.

Глава 8

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

8.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Паращитовидные (околощитовидные) железы располагаются на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы около верхнего и нижнего полюсов, имеют округлую форму, диаметр до 5 мм, массу до 0,5 г. Обычно у человека 2 пары паращитовидных желез (верхние и нижние). Число и локализация паращитовидных желез (ПЩЖ) могут существенно варьировать, доходя иногда до 12 пар. Дополнительные ПЩЖ встречаются в ткани щитовидной и вилочковой желез, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии. Кровоснабжение ПЩЖ осуществляется в основном ветвями щитовидной артерии, в связи с чем возможны повреждения этих желез при операциях на щитовидной железе.

Паренхима желез состоит из паратироцитов, среди которых выделяют главные, окрашивающиеся основными красителями, и оксифильные клетки. Главные паратироциты — гормонально-активные клетки, которые подразделяются на светлые клетки, преобладающие у детей, и темные клетки, преобладающие у взрослых. Оксифильные паратироциты («покоящиеся» клетки) появляются в возрасте 10 лет, они гормонально-неактивны.

Основным гормоном ПЩЖ является **паратгормон**, который образуется в околощитовидных железах из предшественников препаратгормона и пропаратгормона. Биологическая активность человеческого паратгормона связана с фрагментами 1-29, 1-34 и 53-84 его аминокислотной цепи. В крови гормон циркулирует в трех основных формах: **интактный паратгормон** с молекулярной массой 9500, биологически активный карбоксильный фрагмент с молекулярной массой 7000–7500, биологически активный фрагмент с молекулярной массой 4000. Образование фрагментов происходит в печени и почках. Действие паратгормона опосредовано аденилатцикласной системой клеток-мишеней.

Паратгормон принимает участие в поддержании гомеостаза кальция, при снижении уровня которого секреция гормона стимулируется, а при повышении — тормозится. При повышенной потребности в кальции функция ПЩЖ усиливается (рис. 8.1).

Воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует **высвобождению солей кальция из костной ткани**, при этом в крови возрастает уровень кальция и фосфора. Под влиянием паратгормона увеличиваются число и активность остеокластов в результате непосредственного воздействия его на рецепторы остеобластов, продуцирующих местные тканевые факторы, активирующие клетки-предшественники остеокластов. Эффекты кратковременного и длительного воздействия паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное — к деструкции. При избытке паратгормона возникает отрицательный костный баланс (уменьшение плотности костной ткани), что сопровождается избыточным выделением оксипролина.

Воздействуя на почечные каналцы, паратгормон **понижает реабсорбцию фосфатов**, вызывая фосфатурию. Кроме того, косвенно влияние паратгормона на фосфорно-кальцевый обмен связано с его активирующим влиянием на 1α -гидроксилазу почечных каналцев,

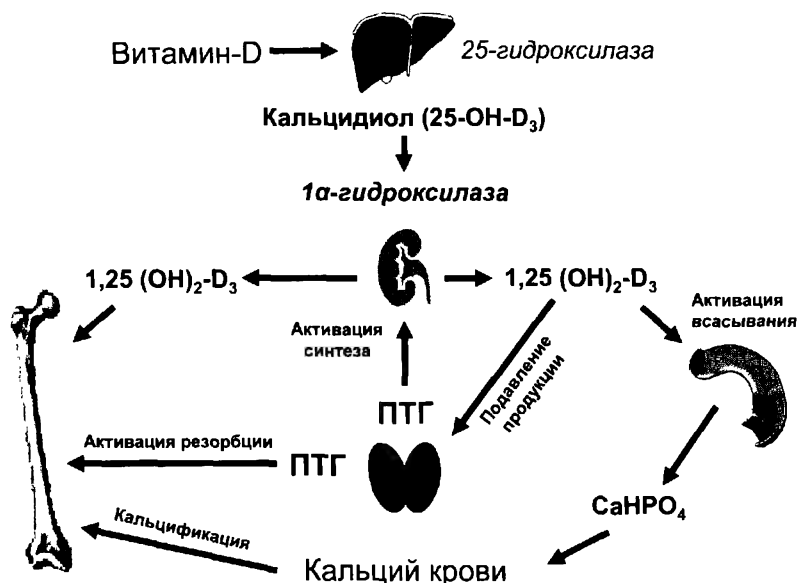


Рис. 8.1. Регуляция обмена кальция

в результате чего 25-оксиколекальциферол превращается в активный 1,25-диоксиколекаль-циферол $[1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3]$, кальцитриол].

Кальцитриол $[1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3]$ действует на резервуары кальция как синергист паратгормона. Его действие в первую очередь направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике и усиление его реабсорбции в почечных клубочках. Холекальциферол (витамин D_3) образуется в коже (мальпигиев слой эпидермиса) из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей (рис. 8.2).

Далее холекальциферол связывается с D-связывающим белком и поступает в печень. В печени холекальциферол под действием 25-гидроксилазы превращается в 25-оксиколекальциферол ($25-\text{OH}-\text{D}_3$) — основную форму, в которой этот витамин циркулирует в кровотоке в связи с тем же D-связывающим белком. В проксимальных извитых почечных канальцах под действием 1α -гидроксилазы 25-оксиколекальциферол гидроксилируется в C1-положении, превращаясь

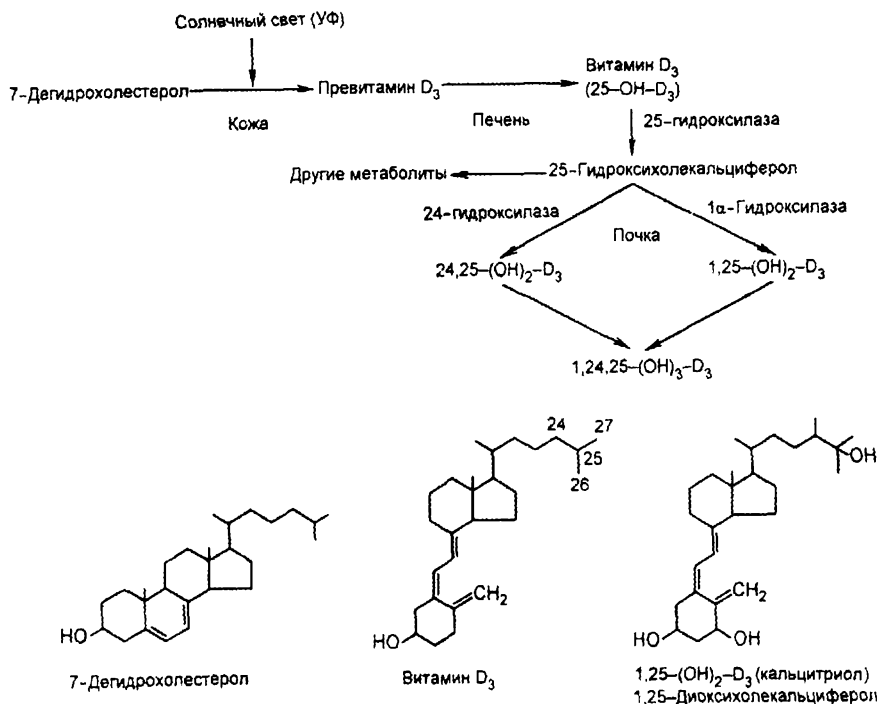


Рис. 8.2. Синтез и метаболизм витамина D_3

в биологически активный 1,25-дигидроксиэргостерол [1,25-(ОН)₂-D₃]. Повышение уровня кальцитриола в плазме тормозит активность 1α-гидроксилазы и повышает активность 24-гидроксилазы, что приводит к преимущественному образованию из 25-ОН-D₃ не 1,25-(ОН)₂-D₃, а побочного продукта — 24,25-(ОН)₂-D₃, который не обладает биологической активностью. Действие 1,25-(ОН)₂-D₃ на клеточном уровне аналогично таковому для других стероидных гормонов.

В регуляции обмена кальция важную роль играет также **кальцитонин** — гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин является пептидом, состоящим из 32 аминокислот. Подавляя активность остеокластов, кальцитонин тормозит резорбцию костного матрикса и тем самым вызывает высвобождение кальция и фосфатов. Продукция кальцитонина и паратгормона связана обратной зависимостью. Основным стимулятором секреции кальцитонина является повышение концентрации ионизированного кальция в крови, ингибитором — снижение уровня кальция. Следует заметить, что удаление щитовидной железы (с парафолликулярными клетками) у человека и животных не приводит к гиперкальциемии, а введение кальцитонина здоровым лицам не приводит к снижению уровня кальция в крови.

В норме человек потребляет около 1 грамма **кальция** в сутки. От 25 до 50 % кальция всасывается при участии 1,25-дигидроксиэргостерола. В плазме крови кальций содержится в двух основных формах. Фракция кальция, связанная с альбумином, составляет несколько меньше половины общего количества кальция, определяемого рутинными методами. Биологически активной является фракция свободного (ионизированного) кальция. Гипокальциемия стимулирует синтез паратгормона, который усиливает резорбцию кальция из костной ткани в кровь, экскрецию фосфора с мочой, что позволяет поддерживать нормальное соотношение кальция и фосфора.

Основная масса (99 %) имеющегося в организме кальция находится в костях. **Костная ткань** представляет собой постоянно обновляющуюся динамическую систему, где в течение всей жизни происходят процессы ремоделирования: разрушение старой кости — костная резорбция и образование новой кости — костеобразование. Костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества — костного матрикса и минеральных компонентов. В состав костной ткани входят следующие клетки: **остеобласты**, обладающие способностью к белковому синтезу, **остеокласты**, рассасывающие костную ткань за

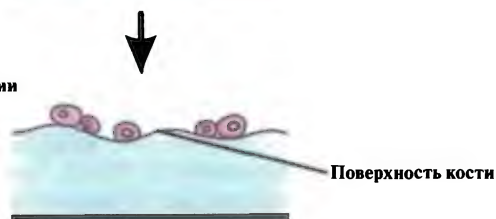
счет лизосомных ферментов; **остеоциты** — метаболически неактивные клетки, находящиеся в глубоко вмонтированных в кость лакунах; остеоциты происходят из остеобластов, замурованных в собственном костном матриксе.

Процесс **ремоделирования кости** делится на 5 фаз (рис. 8.3). В здоровом

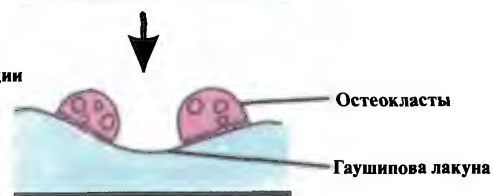
I. Фаза покоя



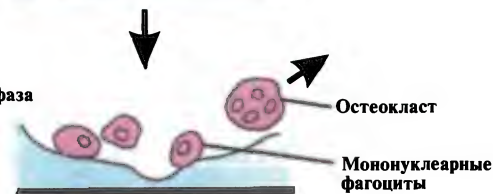
II. Фаза активации



III. Фаза резорбции



IV. Переходная фаза



V. Фаза новообразования кости

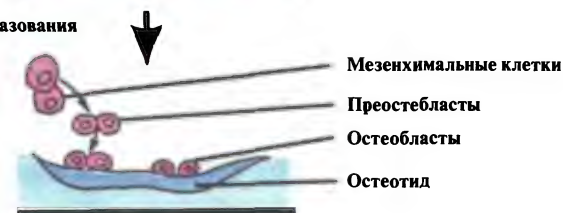


Рис. 8.3. Цикл костного ремоделирования

взрослом организме в фазе покоя находится до 80 % трабекулярной и 95 % кортикальной костной ткани. **Фаза активации**, возникающая в каждом участке кости с интервалом 2–3 года, включает в себя пролиферацию и активацию предшественников остеокластов, поступление и прикрепление мультиядерных остеокластов к поверхности резорбируемого участка. Далее следует **фаза резорбции**, которая продолжается около 1–3 недель. Этот процесс заключается в расплавлении неорганического костного матрикса с последующей деградацией органического, что обеспечивается поступлением в участки резорбции ионов водорода и лизосомных ферментов остеокластов. **Переходная фаза** длится 1–2 недели, при этом в резорбированной полости появляются остеобласты. **Новообразование кости** начинается с откладывания остеобластами костного матрикса со скоростью 2–3 мкм в день, который через 5–10 дней минерализуется. Процесс костеобразования длится около 3 месяцев, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4–8 мес. Общее обновление кости составляет приблизительно 4–10 % ежегодно.

В среднем пик костной массы формируется к 20 годам, затем наступает период относительного равновесия (плато), а с 35–40 лет начинается возрастная физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3–0,5 % в год. После наступления менопаузы у женщин костные потери ускоряются до 2–5 % в год, продолжаясь в таком темпе до 60–70 лет. Женщины в течение всей жизни в среднем теряют до 35 % кортикальной и около 50 % трабекулярной костной массы. У мужчин потери составляют 15–20% кортикальной кости и 20–30 % трабекулярной.

8.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

8.2.1. Физикальные методы

К ним относят общеклиническое обследование с осмотром костей скелета и пальпацией области шеи, хотя даже крупные паратиромы почти никогда не доступны пальпации. При гипопаратиреозе могут выявлять относительно малоспецифичные симптомы Труссо, Хвостека и Вейса (см. п. 8.5).

8.2.2. Лабораторные методы

Основные методы лабораторной диагностики — определение уровня ионизированного кальция, фосфора и интактного паратгормона в сыворотке. Кроме того, может использоваться определение экскреции

кальция и фосфора с мочой. Определение уровня **ионизированного кальция** значительно информативнее определения уровня общего кальция, на котором может отразиться уровень альбумина, pH сыворотки и ряд других факторов. С целью оценки состояния костного ремоделирования используют оценку сывороточных **маркеров костной резорбции и костеобразования**, которые позволяют косвенно оценить состояние костной ткани, риск развития и эффективность терапии остеопороза (табл. 8.1).

Табл. 8.1. Сывороточные маркеры костной резорбции и костеобразования

Маркеры костной резорбции	Маркеры костеобразования
Щелочная фосфатаза общая Щелочная фосфатаза костная Остеокальцин Пропептид коллагена I типа (PICP)	Оксипролин (экскреция с мочой) Пиридинолин (экскреция с мочой) Дезоксипиридинолин N-концевой телопептид

8.2.3. Инструментальные методы

УЗИ является наиболее простым методом визуализации ПЩЖ, но они обычно выявляются только при значительном увеличении. С целью топической диагностики паратиром используют **сцинтиграфию с технециемом**.

Основным методом изучения костей скелета остается **рентгенография**, тем не менее, она обладает низкой чувствительностью в плане диагностики остеопороза, т.к. выявляет последний уже на значительно выраженной стадии (при потере до 20–30 % костной ткани). Для ранней диагностики остеопороза используют **костную денситометрию**, которая позволяет выявить потерю уже 2–5 % массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или лечения. Применяют изотопные методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые методы. С помощью монофотонной, моноэнергетической и ультразвуковой денситометрии исследуют периферические отделы скелета (лучевая, малоберцовая, пяточная кость), что удобно для скрининга или предварительной диагностики. Наиболее универсальной является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), позволяющая измерять минеральную плотность кости

в любом участке скелета. Для таких денситометров разработаны стандартные (автоматические) программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости при денситометрии автоматически вычисляют **Z-критерий** (минеральная плотность костной ткани относительно средних значений для данного возраста и пола) и **T-критерий** (сравнение плотности кости с пиковыми значениями в возрасте 30 лет). При тяжелых остеопенических процессах неясного происхождения важную роль в дифференциальной диагностике играет **биопсия костной ткани**, которая позволяет различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани.

8.3. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГП) — заболевание ПЩЖ, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона с развитием синдрома гиперкальциемии (табл. 8.2).

Табл. 8.2. Первичный гиперпаратиреоз

Этиология	В 85 % — солитарная аденома ПЩЖ (паратиреома), 15 % — гиперплазия всех ПЩЖ, множественные аденомы (5 %), еще реже (<5 %) — рак ПЩЖ; встречается в рамках синдромов МЭН (гл. 10)
Патогенез	Гиперфосфатурия, избыточный синтез $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, прямой резорбтивный эффект ПТГ на кости, гиперкальциемия, повреждение эпителия почечных канальцев и других органов; гиперкальциурия, нефрокальциноз
Эпидемиология	Распространенность — примерно 1 случай на 500 человек, частота новых случаев — 25 на 100000 населения в год. С ПГП связано около 35 % случаев синдрома гиперкальциемии
Основные клинические проявления	В большинстве случаев протекает бессимптомно. Почечные симптомы: полиурия, полидипсия, нефролитиаз, нефрокальциноз. Желудочно-кишечные симптомы: анорексия, тошнота,

Окончание табл. 8.2

	обстипация, метеоризм, похудение, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Сердечно-сосудистая симптоматика: артериальная гипертензия. Костные изменения: остеопороз, хондрокальциноз; при тяжелых формах: субпериостальная резорбция, акроостеолит концевых фаланг кистей и стоп, деформация скелета, патологические переломы костей, кисты. Центральная нервная система: депрессия, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, кожный зуд. Гиперкальциемический криз
Диагностика	Гиперкальциемия, паратгормон ↑, топическая диагностика паратиром (УЗИ, сцинтиграфия с технетрилом), диагностика осложнений
Дифференциальная диагностика	Другие причины гиперкальциемии (опухолевая и др.), вторичный гиперпаратиреоз
Лечение	1. Хирургическое (аденомэктомия, частичная и тотальная паратиреоидэктомия) 2. Динамическое наблюдение: пожилые пациенты при отсутствии выраженной гиперкальциемии, остеопороза, почечной недостаточности
Прогноз	После хирургического лечения нормокальциемия сохраняется менее чем у 10 % пациентов, половине из которых в дальнейшем потребуются повторная операция; рецидивы у $1/20 - 1/6$ пациентов

Этиология

В 85 % случаев причиной ПГП является солитарная аденома ПЩЖ (паратиромы), значительно реже — аденомы множественные (5 %), еще реже (< 5%) — рак ПЩЖ. Гиперплазия всех ПЩЖ встречается примерно у 15 % больных. ПГП встречается при обоих вариантах синдрома множественных эндокринных неоплазий (см. гл. 10).

Патогенез

Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, который способствует всасыванию

избытка Ca^{2+} в кишечнике. В далеко зашедших стадиях процесса гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз, в свою очередь, ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериолосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия наряду с повышением артериального давления создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

Эпидемиология

Распространенность ПГП составляет примерно 1 случай на 500 человек, частота новых случаев — порядка 25 на 100000 населения в год. С ПГП связано около 35 % случаев синдрома гиперкальциемии (гиперкальциемия регистрируется у взрослых в 0,5–1,1 % случаев, чаще у женщин старше 50 лет; среди госпитализированных лиц — в 5 %). После сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы ПГП является третьим по распространенности эндокринным заболеванием. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет, при этом ПГП в 2 раза чаще встречается у женщин, в частности у 3 % женщин в постменопаузе. ПГП выявляется примерно у 2–5 % всех пациентов с мочекаменной болезнью.

Клинические проявления

У большинства пациентов ПГП протекает **бессимптомно** и диагноз устанавливается при обследовании по поводу гиперкальциемии.

1. Почечные симптомы включают полиурию, полидипсию, нефролитиаз (25 %), часто осложняющийся пиелонефритом; редко — нефрокальциноз с развитием почечной недостаточности.

2. Желудочно-кишечная симптоматика: анорексия, тошнота, обстипация, метеоризм, похудение. В 10 % случаев развиваются язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в 10 % — панкреатит, реже пан-



Рис. 8.4. Рентгенограмма кистей при первичной гиперпаратиреозе: признаки субпериостальной резорбции концевых фаланг



креакалькулез. В 2 раза чаще, чем в популяции, встречается желчнокаменная болезнь.

3. Сердечно-сосудистая симптоматика: артериальная гипертензия и ее осложнения.

4. Костные изменения: остеопороз, хондрокальциноз; при тяжелом ПГП: субпериостальная резорбция, акроостеолит концевых фаланг кистей и стоп (рис. 8.4), деформация скелета, патологические переломы костей (рис. 8.5), кисты, гигантоклеточные опухоли и эпюлиды (кистозные образования).

5. Центральная нервная система: депрессия, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, кожный зуд.

6. Гиперкальциемический криз — весьма редкое тяжелое осложнение ПГП. Характерны сонливость, ступор, кома, психоз, вслед за нарастающей анорексией, рвотой, болью в эпигастрии; быстро развивается резкая слабость, обезвоживание, ану-

Рис. 8.5. Рентгенограмма костей голени с кистами и псевдопереломами при первичном гиперпаратиреозе

рия, коматозное состояние; тяжелое осложнение — миопатия с вовлечением проксимальных отделов туловища, межреберных мышц и диафрагмы; типична лихорадка до 38–39 °С. Криз развивается при уровне кальция в плазме более 4 ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, тиазидными диуретиками, препаратами кальция и витамина D.

Диагностика

- ◆ **Гиперкальциемия**, как правило, выявляется у лиц без какой-либо симптоматики при рутинном биохимическом анализе крови. Кроме того, характерны гипофосфатемия, гиперкальциурия и гиперфосфатурия, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме и экскреции с мочой гидроксипролина и цАМФ.
- ◆ Повышенный уровень **паратгормона**. Исследование показано при двукратно зарегистрированной гиперкальциемии.
- ◆ **Топическая диагностика** паратиром: УЗИ, сцинтиграфия с технетрилом, КТ, МРТ (область шеи и средостения).
- ◆ **Диагностика осложнений** ПГП: остеопороз, нефрокальциноз и др.



Рис. 8.6. Сцинтиграфия с технетрилом при солитарной паратироме

Дифференциальная диагностика

1. Гиперкальциемия другого генеза:

- злокачественные опухоли (множественная миелома, рак молочной железы, костные метастазы); уровень ПТГ, как правило, снижен;
- передозировка витамином D;
- саркоидоз и другие гранулематозные заболевания;
- редкие причины (тиреотоксикоз, прием тиазидных диуретиков, иммобилизация, болезнь Аддисона, передозировка витамином А, почечная недостаточность);

2. **Вторичный гиперпаратиреоз** (протекает на фоне нормокальциемии).

3. Скрининговое исследование для исключения синдромов множественных эндокринных неоплазий (см. гл. 10).

Лечение

Подходы к лечению определяются выраженностью ПГП, возрастом и физическим состоянием пациента, поскольку единственным радикальным вариантом лечения является хирургическое вмешательство.

1. Хирургическое лечение: при солитарной паратироме — ее удаление, при гиперплазии нескольких ПЖЩ проводится парциальная, либо тотальная паратиреоидэктомия с последующей терапией гипопаратиреоза.

2. Динамическое наблюдение проводится при выявлении легкой выраженности ПГП у лиц пожилого возраста, т.е. В той возрастной группе, где ПГП чаще всего встречается. Оно допустимо в ситуациях отсутствия абсолютных показаний к оперативному лечению (табл. 8.3). Динамическое наблюдение подразумевает определение уровня кальция, функции почек, артериального давления каждые 6–12 месяцев, проведение костной денситометрии и УЗИ почек каждые 2–3 года.

Табл. 8.3. Показания к хирургическому лечению ПГП

Абсолютные показания	Относительные показания
1. Выраженная гиперкальциемия (> 3 ммоль/л) 2. Эпизоды выраженной гиперкальциемии в прошлом 3. Нарушение функции почек 4. Камни в почках (с симптомами или без) 5. Нефрокальциноз 6. Выраженная гиперкальциурия (> 10 ммоль/сутки) 7. Остеопороз	1. Тяжелая сопутствующая патология 2. Сложность динамического наблюдения 3. Молодой возраст (< 50 лет) 4. Желание пациента

3. Медикаментозное лечение не разработано. Препаратами выбора для лечения остеопороза являются бисфосфонаты, которые оказывают транзиторное гипокальциемическое действие. Их же в сочетании с регидратационной терапией используют при лечении гиперкальциемического криза.

Прогноз

После хирургического лечения того или иного объема нормокальциемия сохраняется менее чем у 10 % пациентов, половине из которых

в дальнейшем требуется повторная операция. Рецидивы ПГП развиваются у $1/20$ пациентов, прооперированных по поводу солитарной паратиромы и у $1/6$ — по поводу гиперплазии ПЩЖ.

8.4. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГП) представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию ПЩЖ, развивающуюся при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии различного генеза (табл. 8.4). При **третичном гиперпаратиреозе** происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными ПЩЖ или формирование аденомы ПЩЖ при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе.

Этиология

- ◆ Почечная патология: хроническая почечная недостаточность, тубулопатии, почечный рахит.
- ◆ Кишечная патология: синдром мальабсорбции.
- ◆ Костная патология: остеомалация (сенильная, пуэрперальная, идиопатическая), болезнь Педжета.
- ◆ Недостаточность витамина D: заболевания почек, заболевания печени, наследственные ферментопатии.
- ◆ Злокачественные заболевания: миеломная болезнь.

Основными причинами ВГП являются почечная недостаточность и болезни системы пищеварения. В соответствии с этим выделяют почечный и интестинальный ВГП. В связи с широким использованием гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных с ХПН ВГП стал встречаться значительно чаще.

Патогенез

Развитие ВГП при ХПН связано с нарушением образования в почках активного витамина D₃ [1,25-(ОН)₂-D₃]. Прогрессирующее увеличение плазменного уровня неорганического фосфора начинается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин и менее. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона. **Почечная остеодистрофия** представляет собой комбинацию остеомалации, развивающейся при дефиците 1,25-(ОН)₂-D₃, и повышенной костной резорбции в результате гиперпродукции паратгормона (рис. 8.7).

Табл. 8.4. Вторичный гиперпаратиреоз

Этиология	Почечная патология (ХПН), синдром мальабсорбции, остеомалация, болезнь Педжета, недостаточность витамина D, злокачественные опухоли
Патогенез	Нарушение образования в почках активного витамина D3 [$1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$], мальабсорбция кальция и витамина D, нарушение превращения холекальциферола в 25-OH-D_3
Эпидемиология	Распространенность ВГП среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемо- или перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70 %. У больных после гастрэктомии остеопатии встречаются примерно в 30 %.
Основные клинические проявления	Симптомы основного заболевания, боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии, спонтанные переломы и деформация скелета, внекостные кальцинаты, кальцифилаксия, периартикулярные кальцинаты
Диагностика	Нормокальциемия, ПТГ↑, гиперфосфатемия, щелочная фосфатаза ↑, $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ ↓; остеопороз, субпериостальная и субхондральная резорбция костей; диагностика основного заболевания
Дифференциальная диагностика	Между заболеваниями, вызвавшими ВГП
Лечение	Профилактика и лечение почечной остеодистрофии: карбонат кальция (1 г/сут) в сочетании с активными метаболитами витамина D ($1\alpha\text{-OH-D}_3$)
Прогноз	Определяется основным заболеванием и своевременностью начала профилактики органических изменений

В основе патогенеза **интестинальной формы** ВГП лежит мальабсорбция кальция и витамина D, которая приводит к гиперстимуляции ПЩЖ. При **заболеваниях печени** развитие ВГП связано с нарушением превращения холекальциферола в 25-OH-D_3 . Наиболее часто это происходит при первичном билиарном циррозе. Патогенез третичного

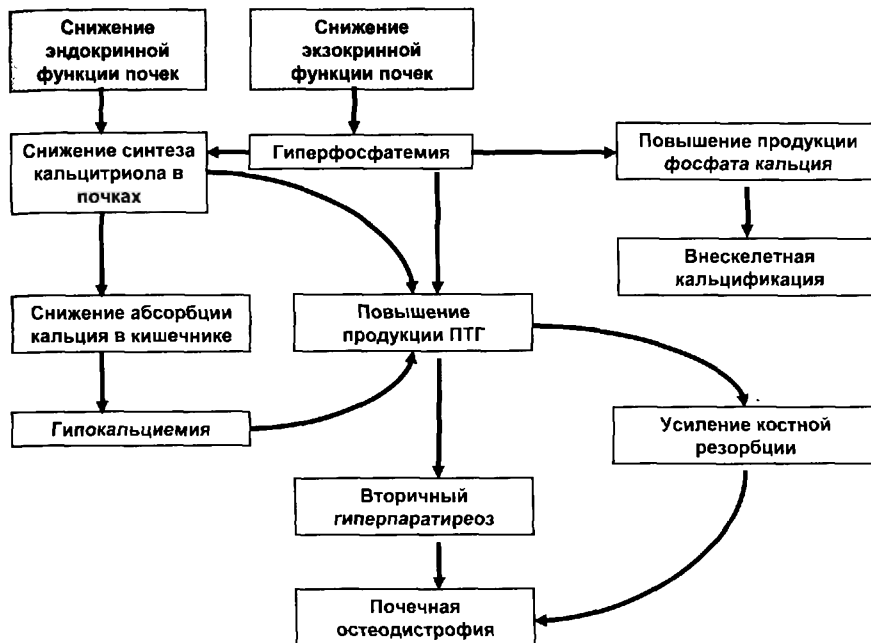


Рис. 8.7. Патогенез почечной остеодистрофии

гиперпаратиреоза связан с постепенным формированием автономии гиперфункционирующих ПЩЖ.

Эпидемиология

К моменту перевода пациентов на гемодиализ гистологические изменения той или иной степени выявляются в костной ткани у 90 % пациентов. Распространенность ВГП среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемо- или перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70 %. У 60 % пациентов с уровнем креатинина от 150 до 400 мкмоль/л уровень интактного паратгормона превышает 200 пг/мл (норма 10–65 пг/мл). У больных после гастрэктомии остеопатия встречается примерно в 30 % случаев.

Клинические проявления

Доминируют симптомы основного заболевания, чаще всего ХПН. Специфическими симптомами являются боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии. Могут возникать спонтанные переломы и деформация скелета. Образование внескелетных

кальцинатов имеет различные клинические проявления. При кальцификации артерий могут развиваться ишемические изменения (кальцифилаксия). На руках и ногах могут быть выявлены периартикулярные кальцинаты. Кальцификация конъюнктивы и роговицы в сочетании с рецидивирующим конъюнктивитом обозначается как синдром «красного глаза».

Диагностика

1. Нормокальциемия в сочетании с повышенным уровнем ПТГ. Кроме того, характерна гиперфосфатемия, высокий уровень щелочной фосфатазы, низкий уровень $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$. Определение уровня ПТГ рекомендуется при нефропатии любого генеза со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 %.

2. Костные изменения сходны с таковыми при ПГП (остеопороз, субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти и пр.).

3. Диагностика основного заболевания (ХПН, мальабсорбция).

Дифференциальная диагностика

Между заболеваниями, вызвавшими ВГП.

Лечение

При хронической почечной недостаточности профилактика остеопатии показана при повышении уровня неорганического фосфора в плазме более 1,5 ммоль/л. С этой целью назначают активные метаболиты витамина D ($1\alpha\text{-OH-D}_3$: 0,25 – 0,5 мкг/день), при тенденции к гипокальциемии — в сочетании с препаратами кальция (1 г/день). При трехкратном повышении уровня ПТГ и/или повышении уровня кальция крови более 2,6–2,7 ммоль/л показана субтотальная паратиреоидэктомия.

Прогноз

Определяется основным заболеванием и своевременностью начала профилактики органных изменений (препараты витамина D при ХПН).

8.5. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз — заболевание, связанное с дефицитом паратгормона в результате недостаточности ПЩЖ, проявляющееся синдромом гипокальциемии (табл. 8.5).

Табл. 8.5. Гипопаратиреоз

Этиология	Послеоперационный, идиопатический (аутоиммунный): изолированный, при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа; облучение, инфильтративные заболевания, аплазия ПЩЖ и тимуса (синдром Di George)
Патогенез	Дефицит ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения его фосфатурического действия; гипокальциемия обусловлена снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почках
Эпидемиология	Распространенность в общей популяции — 0,2–0,3 %. У хирургов, часто оперирующих на щитовидной железе, развивается в 2 % случаев, при повторных операциях — в 5–15 %
Основные клинические проявления	Тетанический судорожный синдром, внескостная кальцификация
Диагностика	Гипокальциемия, гиперфосфатемия, ПТГ↓
Дифференциальная диагностика	Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз, другие заболевания, протекающие с судорожным синдромом и гипокальциемией
Лечение	Препараты кальция и витамина D
Прогноз	Благоприятный

Этиология

- ◆ Послеоперационный гипопаратиреоз.
- ◆ Идиопатический (аутоиммунный) гипопаратиреоз:
 - изолированный;
 - при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа (см. гл. 10).
- ◆ Облучение, инфильтративные заболевания.
- ◆ Аплазия ПЩЖ и тимуса (синдром Di George).

Наиболее частой формой является **послеоперационный гипопаратиреоз**. При этом он развивается не столько в результате удаления

желез, сколько за счет нарушения их кровоснабжения связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства. **Идиопатический гипопаратиреоз** является очень редким заболеванием. Им обычно манифестирует аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (см. гл. 10). Крайне редким заболеванием, при котором встречается гипопаратиреоз, является синдром Ди Джорджи (Di George): сочетание агенезии ПЩЖ с аплазией тимуса и врожденными пороками сердца. Другой редкой причиной гипопаратиреоза является разрушение ПЩЖ опухолевой **инфильтрацией в области шеи**, а также при гемохроматозе и амилоидозе.

Патогенез

Дефицит паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах, что отчасти связано с уменьшением синтеза в почках $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, продукция которого контролируется паратгормоном. Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран и к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также к отложению солей кальция во внутренних органах и стенках крупных сосудов.

Эпидемиология

Распространенность гипопаратиреоза в общей популяции составляет 0,2–0,3 %. У хирургов, часто оперирующих на щитовидном железе, это осложнение развивается в 2 % случаев, а при повторных операциях — в 5–15 %.

Клинические проявления

1. Тетания (тетанический приступ) проявляется парестезиями и фибриллярными подергиваниями, переходящими в болезненные тонические судороги, протекающие при сохраненном сознании, симметрично вовлекающие сгибатели конечностей («рука акушера», «конская стопа»), лицевые мышцы («рыбий рот»), реже разгибатели спины (опистотонус). Характерны, но неспецифичны для гипопаратиреоза **симптомы Хвостека** (сокращение мимической мускулатуры при постукивании в месте выхода лицевого нерва), **Труссо** (появление «руки акушера» через 2–3 мин после сдавливания плеча манжеткой тонометра) и **Вейса** (поколачивание у наружного края глазницы

вызывает сокращение круговой мышцы глаза). Спазмы гладкой мускулатуры проявляются ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, поносом, запором. Из вегетативных проявлений для гипопаратиреоза характерны жар, озноб, сердцебиения, боли в области сердца. Эквивалентами тетанических судорог могут быть эпилептические припадки.

2. Трофические нарушения и внекостная кальцификация: нарушение роста волос и ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, катаракта, кальцификация базальных ганглиев, которая клинически может проявиться экстрапирамидной симптоматикой с хореоатетозом или паркинсонизмом.

Диагностика

Гипокальциемия, гиперфосфатемия, сниженный уровень ПТГ в крови (для пациентов после оперативных вмешательств на щитовидной железе в анамнезе — необязательное исследование).

Дифференциальная диагностика

- ♦ Транзиторный (обычно не более 4-х недель) гипопаратиреоз после операций на щитовидной железе в результате обратимого нарушения кровоснабжения ПЩЖ. Если после операции гипокальциемия в сочетании с низким уровнем паратгормона сохраняется более 12 недель, можно говорить о развитии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. На это время пациенту назначаются препараты кальция, при необходимости в комбинации с препаратами витамина D.
- ♦ Другие заболевания, протекающие с **судорожным синдромом**: эпилепсия, истерия, гипервентиляционный синдром, спазмофилия, гипогликемия и др.
- ♦ Другие заболевания, протекающие с **гипокальциемией**: тяжелая соматическая патология, острый панкреатит, тяжелый дефицит витамина D, почечная недостаточность, прием ряда лекарственных препаратов (цисплатин, кальцитонин, фосфаты), многократные переливания крови (связывание кальция избытком цитрата).

Лечение

1. Гипокальциемический криз. 20 мл 10 % раствора глюконата кальция, разведенного в 100–200 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы внутривенно, в течение 10 минут. При повторении (сохранении) симптоматики введение глюконата кальция повторяется.

2. Поддерживающая терапия включает назначение 1,0–1,5 г элементарного кальция в день (в виде кальция карбоната). У большинства пациентов монотерапия препаратами кальция не позволяет компенсировать ГПТ (поддерживать нормальный уровень кальция в крови). В связи с этим назначаются препараты витамина D: дигидротахистерол (0,5–2 мг в день; 12–40 капель), холекальциферол (25000–75000 ME); 1α -ОН- D_3 (2–4 мкг в день), $1,25(OH)_2D_3$ (1–3 мкг в день).

Прогноз

Как правило, благоприятный.

8.6. ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов (табл. 8.6). Наряду с термином остеопороз используется термин **остеопения**, имеющий двоякий смысл. Во-первых, так обозначается любое снижение минеральной плотности кости, во-вторых, ситуация, при которой по данным костной денситометрии критерий «Т» оказывается в пределах от –1 до –2,5.

Табл. 8.6. Остеопороз

Этиология	Первичный (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический); вторичный, связанный с многочисленными заболеваниями (гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм и др.)
Патогенез	Преобладание процессов резорбции над процессами костеобразования, которое усугубляется различными факторами риска (гипоэстрогения, дефицит кальция, витамина D, приемом различных препаратов)
Эпидемиология	Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75–80 лет имеют остеопороз. Среди лиц старше 50 лет остеопороз выявляется у 30 % женщин и 20 % мужчин

Окончание табл. 8.8

Основные клинические проявления	> 50 % случаев протекает бессимптомно, переломы проксимальных отделов бедра, дистальных отделов конечностей, тел позвонков, боли, связанные с переломами
Диагностика	Костная денситометрия, рентгенография, маркеры костной резорбции и костеобразования
Дифференциальная диагностика	Исключение вторичного (симптоматического) остеопороза
Лечение	Бисфосфонаты, кальцитонин лосося, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, паратгормон, препараты кальция и витамина D, активные метаболиты витамина D
Прогноз	20 % пациентов с переломами шейки бедра умирают в течение 6 месяцев после перелома, а из оставшихся 50 % становятся инвалидами. После переломов позвонков зависимыми от посторонней помощи инвалидами становятся 5 %, после переломов костей предплечья < 1 %

Этиология

По этиологии остеопороз может быть **первичным**, который подразделяется на постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический, и **вторичным**, или симптоматическим, т.е. обусловленным каким-то конкретным заболеванием (рис. 8.8). Основные факторы риска остеопороза представлены в табл. 8.7.

Табл. 8.7. Факторы риска развития остеопороза

Неустрашимые факторы риска	Устрашимые факторы риска
1. Переломы костей во взрослом возрасте 2. Переломы у родственников первой степени 3. Белая раса 4. Преклонный возраст 5. Женский пол 6. Деменция	1. Курение 2. Вес менее 58 кг 3. Гипоэстрогения (менопауза до 45 лет, двусторонняя овариэктомия, аменорея длительностью более 1 года в пременопаузе) 4. Недостаточное потребление кальция на протяжении жизни
7. Хрупкое телосложение	5. Злоупотребление алкоголем 6. Слабое зрение 7. Частые падения 8. Плохое общее состояние здоровья

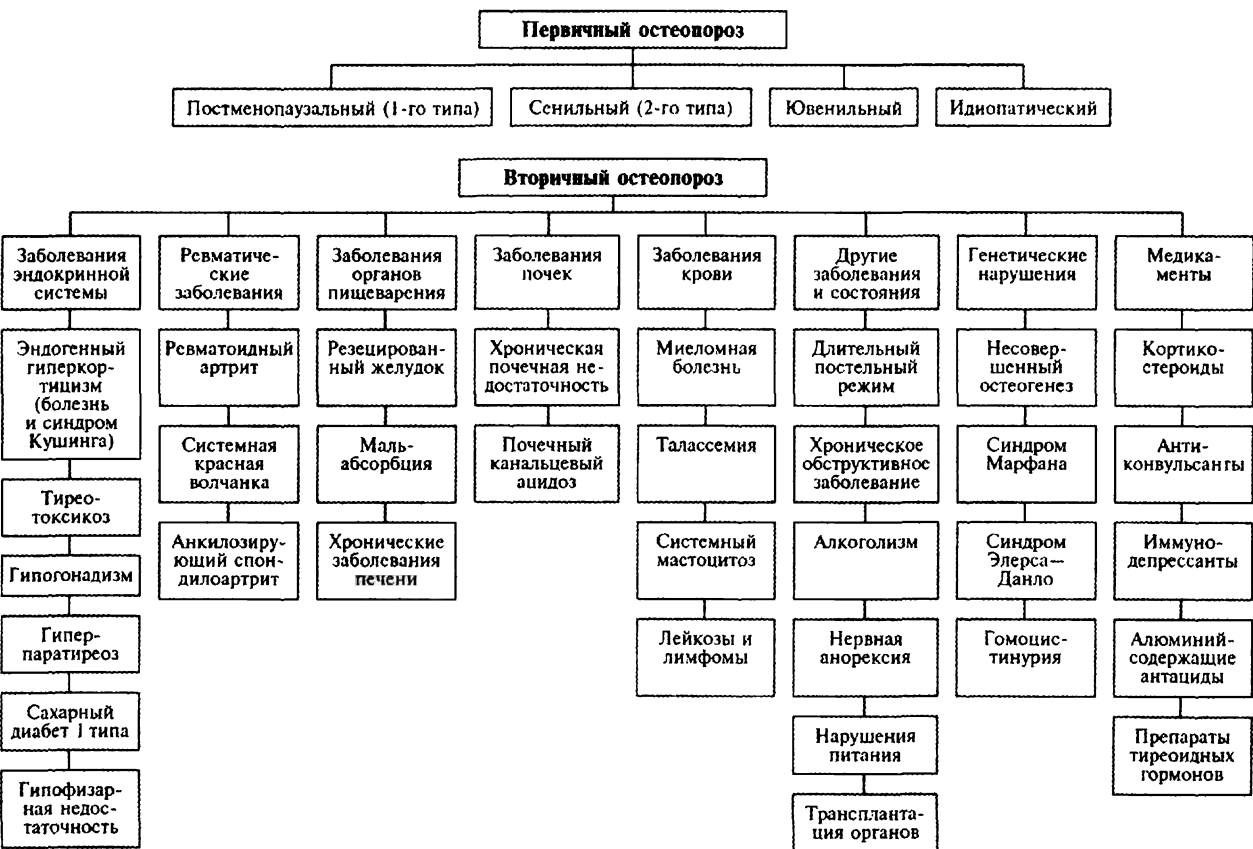


Рис. 8.8. Этиология остеопороза

Патогенез

При остеопорозе с **высоким костным обменом** резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а при остеопорозе с **низким костным обменом** скорость резорбции кости нормальна или снижена, а темп костеобразования замедлен. Обе формы могут проявляться как различные стадии остеопоротического процесса у одного больного. В патогенезе **постменопаузального остеопороза** пусковым фактором является эстрогенная недостаточность, резко ускоряющая потери костной массы. На остеобластах имеются рецепторы эстрогенов, а дефицит последних способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего и дифференцировку, и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости. В патогенезе **сенильного остеопороза** наряду с дефицитом половых стероидов и кальцитонина большое значение придают отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Нарушение обмена витамина D вызывается как уменьшением инсоляции вследствие снижения пребывания на улице, так и нарушением образования его активных форм из-за дефицита половых гормонов. Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга и др.). **Избыток глюкокортикоидов** подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизм развития остеопороза при **гипогонадизме** у женщин в репродуктивном периоде сходен с таковым при постменопаузе.

Для постменопаузального, стероидного и гипогонадного остеопороза характерны преимущественные потери **трабекулярной костной ткани** (переломы тел позвонков, ребер, лучевой кости в типичном месте). Преимущественное поражение **кортикальной костной ткани** свойственно сенильному остеопорозу, гиперпаратиреозу и тиреотоксикозу (переломы трубчатых костей, шейки бедра).

Эпидемиология

Более половины всех переломов костей среди взрослых может быть связано с остеопорозом. Распространенность переломов костей у женщин примерно в 2 раза выше, чем у мужчин. Каждая третья женщина

после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75–80 лет имеют остеопороз. В РФ остеопороз выявлен у 30 % женщин и 22 % мужчин в возрасте старше 50 лет. Затраты здравоохранения США на лечение остеопоротических переломов составляют 7–10 млрд. долларов в год при населении 250 млн. человек.

Клинические проявления

- ◆ Более чем в 50 % случаев протекает бессимптомно или малосимптомно и выявляется лишь при наличии переломов костей, которые могут иметь любую локализацию.
- ◆ Переломы проксимальных отделов бедра и дистальных отделов костей предплечья.
- ◆ Переломы тел позвонков, боли в спине, нарушение функции и деформация позвоночника (уменьшение роста, горб, нарушение походки).

Диагностика

Основным методом диагностики остеопороза и оценки минеральной плотности костной ткани является **костная денситометрия**, меньшее значение имеет традиционная **рентгенография** (см. п. 8.2.3). Если критерий «Т» по данным денситометрии оказывается меньше –2,5, устанавливается диагноз **остеопороза**; в том случае если критерий «Т» меньше –1,0, но больше –2,5 — речь идет об **остеопении**. Костная денситометрия показана:

- Женщинам в постменопаузе после 65 лет независимо от наличия дополнительных факторов риска.
- Женщинам в постменопаузе моложе 65 лет при наличии дополнительных факторов риска (табл. 8.7).
- Мужчинам в возрасте 70 лет и старше.
- Взрослым с переломами при минимальной травме в анамнезе.
- Взрослым с заболеваниями и состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщинам старше 45 лет и мужчинам старше 65 лет.
- Взрослым, принимающим препараты, снижающие костную массу.
- С целью мониторинга эффективности лечения остеопороза.

Для оценки уровня костного метаболизма с целью выбора и оценки эффективности терапии остеопороза могут использоваться маркеры костной резорбции и костеобразования (табл. 8.1).

Дифференциальная диагностика

Ее целью является исключение вторичного остеопороза, при котором помимо симптоматического возможно этиотропное лечение приведшего к нему основного заболевания (рис. 8.8). Большинству пациентов с остеопорозом необходимо проведение исследований: общего и биохимического анализа крови, функции почек и печени, уровня ионизированного кальция и фосфора, ТТГ, тестостерона (только у мужчин). В зависимости от данных клинической картины проводятся другие необходимые исследования.

Лечение

При остеопорозе применяют препараты нескольких групп:

1. Бисфосфонаты (алендронат, ибандроновая кислота) существенно снижают риск переломов позвоночника, бедренной кости и костей запястья. Механизм их действия заключается в подавлении активности остеокластов, уменьшении опосредованной остеокластами резорбции костной ткани.

2. Кальцитонин лосося (миакальцик) помимо антирезорбтивной активности, связанной с воздействием на специфические рецепторы остеокластов, обладает анальгетическим эффектом и способствует уменьшению боли при переломах костей.

3. Заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе может использоваться как для профилактики, так и для лечения остеопороза (см. п. 5.4).

4. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) в одних тканях проявляют себя как агонисты эстрогенов (костная ткань), в других — как антагонисты (эндометрий, молочная железа); используются для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.

5. Терапаратид — N-терминальный фрагмент паратгормона человека, усиливает костеобразование за счет влияния на активность остеобластов.

6. Препараты кальция (преимущественно карбонат), **витамина D** и **активные метаболиты витамина D** (α -кальцитриол, кальцитриол) используются в комбинации с перечисленными выше препаратами в комплексной терапии остеопороза.

Прогноз

У женщины в возрасте 55 лет шанс перелома, связанного с остеопорозом, на протяжении последующей жизни составляет $\frac{1}{3}$, для мужчины этого возраста — $\frac{1}{12}$. Около 20 % пациентов с переломами шейки

бедра умирает в течение 6 месяцев после перелома, а из оставшихся 50 % становятся инвалидами. После переломов позвонков зависимыми от посторонней помощи инвалидами становятся 5 % пациентов, после переломов костей предплечья — менее 1 %.

Глава 9

ОПУХОЛИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

9.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, на уровне L1–L3 позвонков, имеет размеры 10–20 × 5–10 × 3–5 см и массу около 100 г. Эндокринная часть поджелудочной железы (ПЖЖ) представлена панкреатическими островками Лангерганса, которые составляют около $\frac{1}{100}$ массы всей железы. Островки (общее число 1–2 млн) рассеяны во всех отделах ПЖЖ, при этом их больше в хвостовой части. Островок имеет диаметр около 100–200 мкм и состоит из 100–200 эндокринных клеток. Эндокринная часть ПЖЖ функционирует в тесной физиологической связи с одиночными гормон-продуцирующими клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов. По суммарной массе эндокрин-продуцирующих клеток эндокринная часть ПЖЖ и кишечные эндокриноциты являются самой крупной «эндокринной железой» человеческого организма. Основными продуктами секреции панкреатических островков Лангерганса являются инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид (табл. 9.1).

Инсулин является полипептидным гормоном, продуцирующимся β -клетками островков Лангерганса в виде предшественника проинсулина, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в биологически активный гормон (см. п. 7). **Глюкагон** — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Синтезируется глюкагон в виде крупной молекулы-предшественника — проглюкагона. Лишь 30–40 % иммунореактивного глюкагона плазмы приходится на долю панкреатического глюкагона. Остальная часть — это более крупные молекулы, лишенные биологической активности. Физиологически и иммунологически глюкагон аналогичен энтероглюкагону, продуцируемому эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки. **Соматостатин** представляет собой циклический полипептид, секретирующийся D клетками ПЖЖ в виде крупного прогормона.

Табл. 9.1. Основные гормоны панкреатических островков

Тип клеток	Гормон	Основная функция гормона
α или А	Глюкагон	Стимулирует глюконеогенез, гликогенолиз, протеолиз, липолиз, секрецию инсулина β -клетками
β или В	Инсулин	Обеспечивает поступление глюкозы и аминокислот в инсулинзависимые ткани (мышечная, жировая), активирует гликолиз и гликогеногенез в печени, стимулирует липогенез в жировой ткани, подавляет кетогенез и секрецию глюкагона
δ или D	Соматостатин	Подавляет секрецию большинства известных гормонов, желудочную кислотопroduкцию, экзокринную секрецию ПЖЖ и моторику кишечника (универсальное ингибирующее действие)
PP или F	Панкреатический полипептид	Ингибитор панкреатической секреции и печеночного глюконеогенеза

Окончательный продукт состоит из 14 аминокислотных остатков. Свое название соматостатин получил в связи с тем, что вначале был выделен из гипоталамуса как фактор, ингибирующий секрецию гормона роста.

По современным представлениям физиологическая роль панкреатических и кишечных гормонов состоит в регуляции процессов пищеварения (все желудочно-кишечные гормоны), клеточного метаболизма (инсулин) и эндогенного синтеза его основных субстратов (инсулин, глюкагон). Панкреатические и желудочно-кишечные гормоны представляют собой гетерогенную группу гуморальных факторов. Часть из них (секретин, холецистокинин) соответствует классическому понятию «гормон» (гуморальный фактор, оказывающий действие на отдаленные от него структуры). Другие гормоны (вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин) действуют паракринно и нейрокринно, т.е. как нейромедиаторы.

9.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За исключением сахарного диабета все известные на сегодняшний день заболевания эндокринной части ПЖЖ патогенетически связаны с избытком панкреатических гормонов, т.е. речь идет о гормонально активных опухолях (табл. 9.2). Клиническая картина этих заболеваний гетерогенна и определяется симптоматикой, вызванной гиперсекрецией того или иного гормона и, в случае злокачественных опухолей, инвазивным ростом и метастазированием.

Табл. 9.2. Эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (ПЖЖ — поджелудочная железа, 12ПК — двенадцатиперстная кишка; VIP — вазоактивный интестинальный пептид).

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация	Секретируемый гормон	Доля злокачественных опухолей, %
Инсулинома	Гипогликемический синдром	ПЖЖ	Инсулин	< 5
Гастроиннома	Рецидивирующие язвы, диарея	ПЖЖ, 12ПК	Гастрин	> 90
ВИПома	Тяжелая диарея, гипокалиемия	ПЖЖ, симпатический ствол	VIP	> 75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема	ПЖЖ	Глюкагон	> 50
Карциноид	Приливы, диарея, бронхоспазм	Тонкая кишка, ПЖЖ	Серотонин, гистамин, простагландины	100
Гормонально-неактивные опухоли	Отсутствуют	ПЖЖ, тонкая кишка	Отсутствует	> 90

При подозрении на гормонально-активную опухоль ПЖЖ первым этапом является подтверждение или исключение гиперсекреции того или иного гормона. С этой целью проводится **гормональное исследование**, в котором определяется уровень самого гормона, его предшественника (С-пептид) или метаболита (5-ГИУК). В ряде случаев проводятся функциональные пробы (проба с голоданием). Если гиперсекреция гормона доказана, проводится **топическая диагностика**, принципы которой для всех гормонально-активных опухолей схожи. С целью топической диагностики могут быть использованы следующие методы:

1. Ультразвуковое исследование:

- трансабдоминальное (стандартное);
- эндоскопическое (датчик устанавливается на эндоскоп);
- интраоперационное (датчик устанавливается на ПЖЖ).

2. Томография органов брюшной полости:

- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ).

3. Эндоваскулярные методы:

- ангиография;
- исследование проб портальной венозной крови для определения градиента концентрации гормонов.

4. Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Очень трудны для топической диагностики мелкие опухоли диаметром 1 см и менее. Чаще всего в данном случае речь идет об инсулиномах и гастриномах. Ценность стандартного **УЗИ ПЖЖ** в диагностике этих опухолей очень низка, что связано с недостаточной интенсивностью внутреннего эхосигнала от опухоли. Несколько больше она для **КТ и МРТ**. Чувствительность эндоваскулярных методов выше, но их явным недостатком является инвазивность. **Ангиографический метод** основан на выявлении гипervasкуляризации новообразований и их метастазов. Методика **исследования проб портальной венозной крови** заключается в катетеризации портальной системы, при этом, если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50 %, это свидетельствует о соответствующей локализации опухоли (рис. 9.1).

Самыми чувствительными из неинвазивных методов топической диагностики эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ на сегодняшний

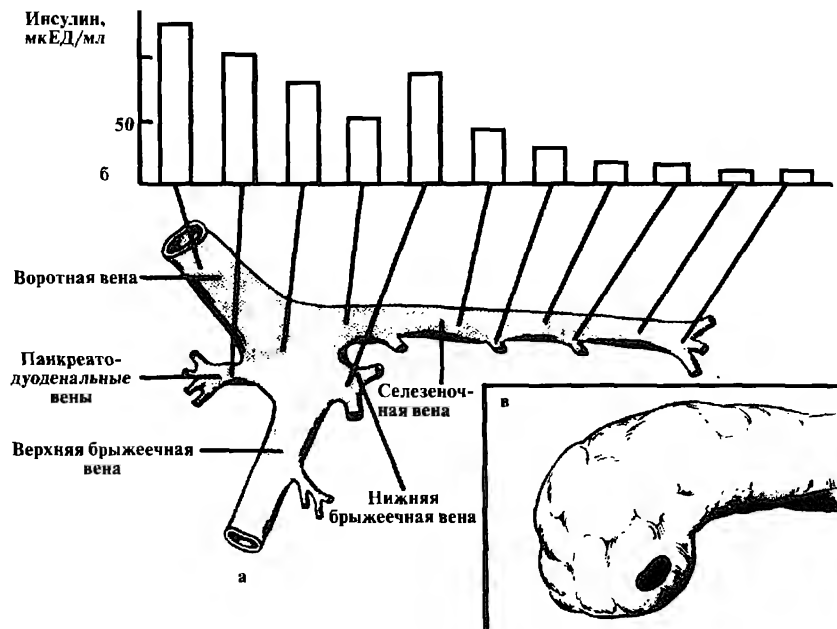


Рис. 9.1. Чрескожная чреспеченочная портография с селективным забором венозной крови для определения уровня инсулина в топической диагностике инсулиномы:

а — схема портальной системы с указанием точек селективного забора проб крови; б — уровень инсулина в соответствующих точках; в — наиболее вероятная локализация инсулиномы — головка поджелудочной железы в области крючковидного отростка

день являются **эндоскопическое УЗИ** и сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов. При первой методике датчик ультразвукового аппарата помещается на эндоскоп и исследование производится непосредственно через кишечную стенку.

Большинство эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ (за исключением инсулиномы) имеет соматостатиновые рецепторы, на чем и базируется метод **сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов**. В данном случае радиоактивная метка (индий-111) вводится в аналог соматостатина длительного действия **октреотид**. Радиофармпрепарат накапливается в опухолях, содержащих соматостатиновые рецепторы, что позволяет использовать этот метод для топической диагностики первичных опухолей и их метастазов, послеоперационного контроля за

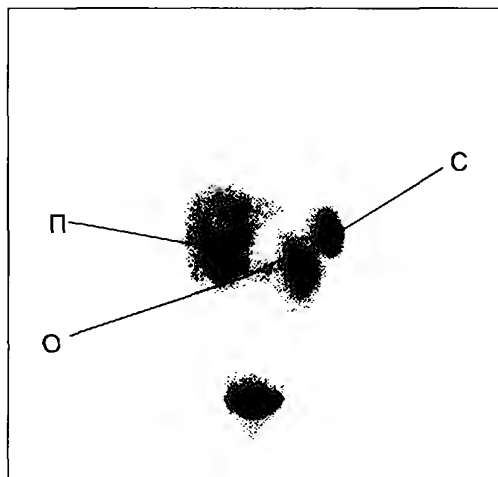


Рис. 9.2. Сцинтиграмма соматостатиновых рецепторов с помощью октреотида, маркированного индием-111. На сцинтиграмме (вид спереди) видны рецептор-позитивные образования, соответствующие локализации первичной опухоли и ее метастазов (П — печень, С — селезенка, О — предполагаемая локализация первичной опухоли в панкреатодуоденальном регионе)

радикальностью вмешательства, а также для дифференциальной диагностики эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами (рис. 9.2).

9.3. ИНСУЛИНОМА

Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса, обуславливающая развитие тощакового гипогликемического синдрома (табл. 9.3).

Гипогликемический синдром — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы в крови с развитием гипогликемии. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2–2,5 ммоль/л, при этом уровень гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической симптоматики. Наиболее часто гипогликемические расстройства развиваются в процессе лечения сахарного диабета, однако эти состояния к гипогликемическому синдрому не относятся и рассматриваются отдельно (см. п. 7.7.3).

Табл. 9.3. Инсулинома

Этиология	В 85–90 % — солитарная доброкачественная опухоль; в 10–15 % случаев опухоли множественные и крайне редко (1 %) расположены вне ПЖЖ (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки). В 10 % случаев встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа
Патогенез	Автономная гиперпродукция опухолью инсулина, независимо от уровня гликемии
Эпидемиология	Частота новых случаев 1 на 1 млн человек в год. Чаще всего диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет
Основные клинические проявления	Сочетание адренергических и нейрогликопенических симптомов с последующим развитием стойкой неврологической симптоматики (снижение интеллекта, психотические явления, амнезия и т.д.)
Диагностика	1. Проба с трехдневным голоданием 2. Топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Диффузная гиперплазия β -клеток островков ПЖЖ, токсическая гипогликемия, тяжелая органная недостаточность, крупные не- β -клеточные опухоли, постпрандиальный гипогликемический синдром
Лечение	Хирургическое: энуклеация опухоли, резекция части поджелудочной железы вместе с опухолью. При неоперабельных опухолях диазоксид, химиотерапия (стрептозотоцин)
Прогноз	Благоприятен при успешном удалении солитарной инсулиномы небольшого размера

Этиология

В 85–90 % случаев солитарная доброкачественная опухоль. В 10–15 % случаев опухоли множественные, и крайне редко (1 %) расположены вне ПЖЖ (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки). Примерно 10 % инсулином встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа (см. п. 10.2).

Патогенез

В основе патогенеза гипогликемического синдрома при инсулиноме лежит автономная, т.е. независимая от уровня гликемии гиперпродукция опухолью инсулина. У здорового человека длительное голодание приводит к снижению уровня глюкозы в крови до нижнего диапазона нормы. При этом отмечается значительное снижение уровня инсулина в крови вплоть до следовых концентраций. У больных с инсулиномами гликогенолиз подавлен опухолевым инсулином, и когда прекращается поступление глюкозы из ЖКТ в кровяное русло, создаются условия для развития гипогликемического приступа. В ответ на гипогликемию происходит выброс контринсулярных гормонов (катехоламины, кортизол, гормон роста), который обуславливает **адренергическую симптоматику**. Явления **нейрогликопении** обусловлены снижением в крови уровня основного энергетического субстрата для головного мозга. Хроническая гипогликемия приводит к дистрофическим изменениям в ЦНС.

Эпидемиология

Инсулинома — редкое заболевание, частота новых случаев составляет 1 на 1 млн человек в год. Наиболее часто инсулинома диагностируется в возрасте от 25 до 55 лет. У детей наблюдается лишь 5 % от общего числа инсулином.

Клинические проявления

- ♦ **Адренергические симптомы:** дрожь, тахикардия, холодный пот, голод, страх, парестезии.
- ♦ **Нейрогликопенические симптомы:** астения, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомнолencia, судороги, параличи, кома.

Набор и выраженность перечисленных симптомов в отдельно взятых случаях значительно варьируют. Это могут быть только адренергические или только нейрогликопенические симптомы, причем четкая зависимость их выраженности и последовательности развития по мере утяжеления гипогликемии отсутствует. Быстрое и значительное падение уровня гликемии сопровождается **гипогликемическим шоком**, который характеризуется выраженной адренергической симптоматикой и прогрессирующим нарушением сознания. Длительная гипогликемия и ее частые эпизоды приводят к необратимым изменениям в ЦНС, прежде всего в коре больших полушарий, проявления которых значительно варьируют от делириозных и галлюцинаторно-парано-

идных эпизодов до типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых является стойкое слабоумие.

Чаще всего приступы развиваются в ранние утренние часы, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом, сознание к ним возвращается медленно, длительное время они остаются дезориентированы, суетливы, действуют «как во сне», односложно или невпопад отвечают на вопросы. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, который купируется внутривенным введением глюкозы. Распространенное представление о повышенном аппетите у больных с инсулиномой не всегда соответствует действительности. Обычно сами больные обнаруживают быстрый и выраженный эффект от приема пищи для предупреждения или купирования едва начавшегося приступа. Поэтому пациенты носят с собой мучное или сласти в качестве «лекарства», хотя особой потребности в пище не ощущают. У большинства пациентов с инсулиномой за время заболевания увеличивается масса тела, и нередко значительно — до 15–40 кг.

Диагностика

1. Проба с трехдневным голоданием, целью которой является провокация патогномичной для инсулиномы **триады Уиппла**:

возникновение приступов гипогликемии натощак;

- падение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы.

Время начала голодания отмечается как время последнего приема пищи; допускается только питье воды. На протяжении пробы периодически проводится исследование содержания глюкозы в крови, инсулина и С-пептида. Более достоверно определение глюкозы в лабораторных условиях по сравнению с экспресс-методом при помощи глюкометра. В начале пробы крови берутся каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы ниже 3 ммоль/л этот интервал сокращается. Голодание прекращается в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии, которые в дальнейшем купируются внутривенным введением глюкозы. Прекращение теста только при наличии низкого уровня глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и снижение

гликемии ниже 2,5 ммоль/л, проба прекращается, и ее результаты расцениваются как отрицательные. В большинстве случаев у больных с инсулиномой триада Уиппла развивается через 12–18 ч от начала теста (рис. 9.3).

2. Топическая диагностика инсулиномы проводится только при положительной пробе с голоданием. Наибольшей ценностью обладают эндоскопическое исследование и интраоперационное УЗИ; при необходимости проводится ангиография с селективным забором крови из вен портальной системы (см. п. 9.2).

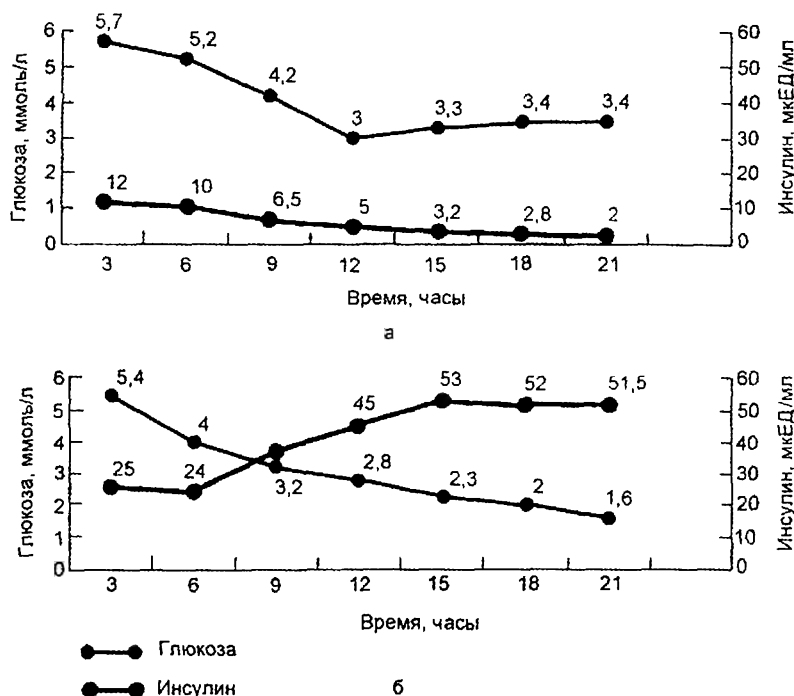


Рис. 9.3. Содержание глюкозы и инсулина в крови во время пробы с трехдневным голоданием. А — в норме; Б — у пациента с инсулиномой.

В норме после 12 ч голодания произошло значительное снижение уровня инсулина, а уровень глюкозы увеличился до 3,4 ммоль/л. При инсулиноме спустя 15–18 ч голодания гликемия снизилась до 2 ммоль/л, однако уровень инсулина продолжал нарастать на всем протяжении пробы, несмотря на развитие гипогликемического состояния

Дифференциальная диагностика

Тошачковая гипогликемия в большинстве случаев обусловлена органической патологией, тогда как постпрандиальная — функциональными расстройствами работы вегетативной нервной системы и ЖКТ.

Тошачковая гипогликемия

1. Диффузная гиперплазия β -клеток островков ПЖЖ (незидиобластоз и микроаденоматоз островков Лангерганса) — диффузная или диссеминированная пролиферация островковых клеток с элементами трансформации протокового эпителия в β -клетки неизвестной этиологии. Встречается казуистически редко. Клинически протекает также как инсулинома. Диагноз устанавливается на этапе топической диагностики. Лечение подразумевает резекцию большей части (90 %) ПЖЖ.

2. Токсическая гипогликемия (инсулин, препараты сульфонилмочевины, алкоголь, пентамин, хинин, салицилаты и др.) Для **артифициальной гипогликемии**, вызванной введением инсулина, характерен низкий уровень С-пептида. Наиболее сложна диагностика искусственного гипогликемического синдрома, вызванного приемом препаратов сульфонилмочевины, поскольку в данном случае будет определяться высокий уровень С-пептида. При этом может помочь определение метаболитов препаратов сульфонилмочевины в моче.

3. Тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная, сепсис).

4. Крупные не- β -клеточные опухоли (печени, коры надпочечников, мезенхимомы).

6. Постпрандиальный гипогликемический синдром: состояние после операций на ЖКТ (демпинг-синдром); идиопатическая постпрандиальная гипогликемия развивается без каких-либо видимых причин; наиболее сложна для диагностики и лечения.

Лечение

Хирургическое: энуклеация опухоли, резекция части поджелудочной железы вместе с опухолью. При неоперабельных злокачественных инсулиномах для предотвращения (урежения и снижения выраженности) гипогликемических состояний в ряде случаев эффективен **диазоксид**. При неоперабельных метастатических инсулиномах применяется химиотерапия **стрептозотоцином**, который обладает селективной токсичностью по отношению к β -клеткам ПЖЖ.

Прогноз

Наиболее благоприятен в случае успешного удаления солитарной инсулиномы небольшого размера; наихудший — при злокачественных инсулиномах.

9.4. ГАСТРИНОМА

Гастронома — гастрин-продуцирующая опухоль, клинически проявляющаяся триадой, описанной в 1955 г. Р. Золлингером и Е. Эллисоном: выраженная гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками желудка, рецидивирующие пептические язвы, неинсулин-продуцирующая опухоль ПЖЖ (табл. 9.4).

Этиология

Гастронома — в 90 % случаев злокачественная метастатическая опухоль, чаще (80 %) расположена в ПЖЖ, значительно реже — в стенке двенадцатиперстной кишки (15 %) и антральном отделе желудка, крайне редко (5 %) — в других органах (сальник, яичники, билиарная система). В 25 % случаев гастронома встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (см. п. 10.2.1).

Патогенез

В основе патогенеза синдрома Золлингера-Эллисона лежит неконтролируемая продукция гастрина опухолью. Гипергастринемия приводит к гиперстимуляции, гиперплазии париетальных клеток и значительному увеличению продукции соляной кислоты, которая обуславливает формирование пептических язв, инактивацию панкреатических ферментов и повреждение слизистой кишечника вследствие чего развивается диарея.

Эпидемиология

Гастронома — редкое заболевание, встречается не более чем у 1 % больных с пептическими язвами. Частота новых случаев составляет 0,5 на 1 млн в год, чаще (60 %) страдают мужчины.

Клинические проявления

Рецидивирующая пептическая язва, рефрактерная к обычной терапии.

Диарея и стеаторея (50 % случаев).

Метастазы злокачественной гастриномы в печень и другие органы (60 %).

Табл. 9.4. Гастронома

Этиология	В 90 % случаев злокачественная метастатическая опухоль, в 80 % расположена в ПЖЖ, в 15 % — в стенке двенадцатиперстной кишки. В 25 % случаев встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа
Патогенез	Неконтролируемая продукция гастрина, гиперстимуляция и гиперплазии париетальных клеток желудка, увеличение продукции соляной кислоты
Эпидемиология	< 1 % больных с пептическими язвами; частота новых случаев — 0,5 на 1 млн. В год
Основные клинические проявления	1. Рецидивирующие пептические язвы, рефрактерные к обычной терапии, чаще в луковице двенадцатиперстной кишки 2. Диарея и стеаторея (50 % случаев) 3. Метастазы злокачественной гастриномы в печень и другие органы (60 %)
Диагностика	1. Повышенный как минимум в 3 раза уровень гастрина 2. Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резецированном более 5 ммоль/ч 3. Топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Язвенная болезнь
Лечение	Резекция опухоли; при неоперабельности — антипролиферативная (октреотид) и симптоматическая (омепразол) терапия
Прогноз	5-летняя выживаемость среди радикально прооперированных пациентов 90 %; при обнаружении метастазов — 20 %

Диагностика

1. Повышенный как минимум в 3 раза (норма < 60 пг/мл) уровень гастрина, который должен исследоваться в разные дни.

2. Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резецированном более 5 ммоль/ч.

3. Топическая диагностика опухоли (см. п. 9.2).

Дифференциальная диагностика

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; симптоматические язвы.

Лечение

При солитарной доброкачественной гастриноме показана энуклеация опухоли. При гастриномах, встречающихся спорадически, максимально возможное число радикальных операций составляет около 30 %. При неоперабельных опухолях или невозможности их визуализации вмешательства с целью панкреатодуоденальной резекции или гастрэктомии не производятся пациенту показана только медикаментозная терапия. Препаратом выбора антипролиферативной терапии при злокачественных гастриномах является **октреотид**. Для симптоматической терапии при язвах и диарее весьма эффективны **блокаторы протонной помпы** (омепразол).

Прогноз

Пятилетняя выживаемость среди пациентов с радикально резецированными гастриномами составляет 90 %, среди всех больных с гастриномами она составляет 60–75 %, 10-летняя — 50 %. При обнаружении метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 20 %. Причиной смерти в 60 % случаев является опухолевая прогрессия.

9.5. ГЛЮКАГОНОМА

Глюкагонома — редкая островково-клеточная опухоль в избытке продуцирующая глюкагон (табл. 9.5).

Этиология

Глюкагонома в 70 % случаев злокачественна (в 80 % на момент диагностики определяются метастазы), чаще всего локализуется

в хвосте ПЖЖ и на момент диагностики, как правило, превышает в диаметре 5 см (не представляет проблем с топической диагностикой). Мультицентрические опухоли обнаруживаются в 10–12 % случаев.

Табл. 9.5. Глюкагонома

Этиология	В 70 % случаев злокачественная опухоль, как правило, превышает в диаметре 5 см
Патогенез	Гиперпродукция глюкагона, опухолевая прогрессия
Эпидемиология	Встречается казуистически редко
Основные клинические проявления	Некротическая мигрирующая эритема, нарушение толерантности к глюкозе, анемия, тромбоэмболии, метастазы в печень и другие органы
Диагностика	Глюкагон ↑, топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Сахарный диабет, уровень глюкагона может быть повышен при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе и др.
Лечение	Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Антипролиферативная терапия октреотидом
Прогноз	Плохой

Патогенез

В его основе лежит гиперпродукция глюкагона и опухолевая прогрессия. С избытком глюкагона связаны нарушения углеводного обмена (усиление печеночного глюконеогенеза и гликолиза), а с нарушением обмена аминокислот — изменения со стороны кожи. Встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа.

Эпидемиология

Встречается казуистически редко.

Клинические проявления

- ◆ Некротическая мигрирующая эритема со вторичным буллезным дерматитом (90 %).

- ◆ Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (90 %).
- ◆ Анемия, потеря массы тела, анорексия.
- ◆ Тромбоэмболические осложнения с образованием венозных тромбов (20 %) и легочной эмболией (12 %).
- ◆ Метастазы в печень и другие органы брюшной полости.

Диагностика

1. Высокий уровень глюкагона крови (у 80 % пациентов превышает норму в 5–10 раз). Уровень глюкагона более 1000 пг/мл (норма < 200 пг/мл) считается патогномоничным для глюкагономы.
2. Гипоаминоацидемия (80 %).
3. Топическая диагностика опухоли и ее метастазов (см. п. 9.2).

Дифференциальная диагностика

- ◆ Сахарный диабет, кожные изменения другой этиологии, метастазы в печень другой опухоли.
- ◆ Уровень глюкагона в крови может быть повышен (обычно умеренно) при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе, акромегалии, синдроме Кушинга, длительном голодании.

Лечение

На момент диагностики развернутого глюкагонома-синдрома радикальное оперативное вмешательство, как правило, уже невозможно. Для антипролиферативной терапии и подавления продукции глюкагона наиболее эффективен **октреотид** (длительно действующий аналог соматостатина).

Прогноз

В большинстве случаев неблагоприятный.

9.6. ВИПОМА

ВИПома, или синдром Вернера-Моррисона (синонимы: WDHH-синдром от англ. *watery diarrhea, hypokalemia, hypochlorhydria*; синдром панкреатической холеры) обусловлены гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) (табл. 9.6).

Этиология

Злокачественная опухоль ПЖЖ (90 %) или ганглионейробластома (10 %). ВИПомы, как правило, представляют собой солитарные, крупные

опухоли, чаще располагающиеся в хвосте ПЖЖ. На момент диагностики в 60–80 % случаев они уже имеют метастазы.

Патогенез

Гиперпродукция ВИП, опухолевая прогрессия. ВИП стимулирует интестинальную секрецию электролитов и жидкости, имеет вазодилаторный эффект, ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке.

Эпидемиология

Встречается казуистически редко.

Табл. 9.6. ВИПома

Этиология	Злокачественная опухоль ПЖЖ (90 %) или ганглионейробластома (10 %); в 60–80 % случаев — метастазы на момент диагностики
Патогенез	Гиперпродукция ВИП, опухолевая прогрессия
Эпидемиология	Встречается казуистически редко
Основные клинические проявления	Тяжелая секреторная диарея, симптомы дегидратации
Диагностика	ВИП↑, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия, топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Другие причины секреторной диареи
Лечение	Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Противоопухолевая и противодиарейная терапия октреотидом
Прогноз	Неблагоприятный

Клинические проявления

- ◆ Тяжелая секреторная диарея, которая может иметь угрожающий для жизни характер (панкреатическая холера). Объем стула менее 700 г в день практически исключает диагноз ВИПомы.
- ◆ Симптомы дегидратации.

Диагностика

1. Высокий уровень ВИП в крови, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия.
2. Топическая диагностика опухоли (см. п. 9.2).

Дифференциальная диагностика

Другие причины секреторной диареи (кишечные инфекции, виллезная аденома, муллярный рак щитовидной железы, системный мастоцитоз и др.).

Лечение

Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Препаратом выбора противоопухолевой терапии, который одновременно эффективно купирует диарею, является октреотид.

Прогноз

В большинстве случаев неблагоприятный.

9.7. КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

Карциноидный синдром — симптомокомплекс, связанный с ростом и гормонопродукцией опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток. Под карциноидом понимают опухоль, вызывающую карциноидный синдром (табл. 9.7).

Этиология

По гистологической структуре набору продуцируемых гормонов и степени злокачественности карциноидные опухоли значительно варьируют в зависимости от локализации. Карциноидные опухоли подразделяются на происходящие из переднего, среднего и заднего отделов первичной эмбриональной кишки (табл. 9.8). На карциноид кишечника приходится 90 % случаев всех карциноидных опухолей. Наиболее часто кишечный карциноид локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки, червеобразном отростке, прямой кишке.

Патогенез

Большая часть симптомов карциноидного синдрома обусловлена гиперсекрецией опухолью таких веществ как серотонин, кинины, гистамин, катехоламины и простагландины. Основным биохимическим маркером карциноидного синдрома является **серотонин**. Опухоли, происходящие из передней кишки (бронхи, желудок), в основном вырабатывают не серотонин, а 5-гидрокситриптофан. Основным метаболитом биогенных аминов является **5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК)**. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома представлен в табл. 9.9.

Табл. 9.7. Карциноидный синдром

Этиология	Опухоль из энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта, реже бронхов
Патогенез	Гиперсекреция серотонина, кининов, гистамина, катехоламинов и простагландинов в сочетании с инвазивным опухолевым ростом и метастазированием
Эпидемиология	Частота новых случаев 1 на 100000 в год
Основные клинические проявления	1. Диарея, боли в животе, отрыжка 2. Приливы, телеангиэктазия, цианоз 3. Бронхоспазм, диспноэ, генерализованный зуд 4. Фиброз сердечных клапанов 5. Рост и метастазирование опухоли
Диагностика	1. Экскреция 5-гидроксииндолилуксусной кислоты ↑, серотонин ↑, гистамин ↑ 2. Топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	1. Клинические синдромы, сопровождающиеся приливами (<i>постменопаузальный синдром, цирроз печени, идиопатические приливы</i>)
	2. Феохромоцитома 3. Метастазы в печень опухоли неизвестной первичной локализации
Лечение	1. Оперативное лечение, хемозмболизация и алкогольная абляция печеночных метастазов 2. Антипролиферативная и симптоматическая терапия: октреотид, α-интерферон, полихимиотерапия
Прогноз	5-летняя выживаемость около 50 %

Табл. 9.8. Классификации карциноидных опухолей

Отдел первичной кишки	Локализация опухоли	Продуцируемые гормоны	Симптоматика
Переднекишечный карциноид	Респираторный тракт	5-гидрокситриптофан, гормоны аденогипофиза, нейропептиды	Карциноидный синдром, синдром Кушинга
	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Желудочно-кишечные пептиды, серотонин, гистамин	Карциноидный синдром, гиперсекреция соляной кислоты, диарея, диабет, синдром Кушинга
Среднекишечный карциноид	Тонкая кишка, червеобразный отросток, правая часть ободочной кишки	Серотонин, пептиды группы тахикинина	Карциноидный синдром, гормонально-неактивные опухоли
Заднекишечный карциноид	Левая часть ободочной кишки, прямая кишка	Желудочно-кишечные пептиды	Гормонально-неактивные опухоли

Табл. 9.9. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома

Продукт опухолевой секреции	Симптомы
Серотонин, брадикинин, тахикинины	Диарея, схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота. Распространенный фиброз (эндокард, брыжейка, ретроперитонеальная клетчатка). Бронхоконстрикция
Гистамин, катехоламины, простагландины	Приливы, тахикардия, гипотензия, симпато-адреналовая симптоматика

Развернутая симптоматика карциноидного синдрома при кишечном карциноиде соответствует поздней стадии опухолевого процесса и метастатическому поражению печени. Первичная опухоль, как правило, имеет небольшие размеры, и секретируемые ею продукты, попадая в печень, полностью инактивируются. Когда печень перестает справляться с массивной опухолевой секрецией, ее продукты начинают поступать в системный кровоток, и только тогда появляется симптоматика карциноидного синдрома. Точно так же, механически, объясняется преимущественное поражение при кишечном карциноиде эндокарда правых отделов сердца, куда кровь из пораженной печени поступает по нижней полой вене. Отличие внекишечного карциноида от кишечных форм заключается в том, что продукты опухолевой секреции попадают непосредственно в системный кровоток, а не в портальную систему. Таким образом, в этих случаях симптоматика карциноидного синдрома может развиваться еще на ранних стадиях опухолевого процесса, когда радикальная операция еще возможна.

Эпидемиология

Частота новых случаев карциноидных опухолей составляет 1 на 100000 в год. Средний возраст манифестации карциноидов тонкой кишки составляет 50–60 лет; встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Клинические проявления

- ◆ Диарея, боли в животе, отрыжка.
- ◆ Приливы, телеангиэктазия, цианоз. Приливы могут быть спровоцированы физической нагрузкой, алкоголем или такими продуктами, как сыр, копченость, кофе. Они могут повторяться в течение дня, длятся обычно несколько минут, сопровождаясь сильной потливостью. Пациенты жалуются при этом на чувство жара, сердцебиение и дрожь. У некоторых может быть силь-



Рис. 9.4. Изменение цвета лица пациента во время приливов при карциноидном синдроме

ное слезо- и слюноотечение. На этом фоне могут наблюдаться выраженная артериальная гипотензия, затруднение дыхания, диарея. Кожа лица и верхней половины туловища постепенно приобретает стойкий красно-синюшный оттенок, появляются телеангиэктазии (рис. 9.4). При карциноиде желудка и бронхов приливы представляют собой ярко-красные пятна на лице и верхней половине туловища с четкой границей.

- ◆ Бронхоспазм (10–15 %), диспноэ, генерализованный зуд.
- ◆ Фиброз сердечных клапанов ($2/3$ пациентов) с развитием правожелудочковой недостаточности, редко — брыжеечный и ретроперитонеальный фиброз (с явлениями кишечной непроходимости и обструкции мочеточников).
- ◆ Рост и метастазирование опухоли (кишечная непроходимость, механическая желтуха и пр.).

Диагностика

1. Основным маркером карциноидных опухолей является метаболит серотонина — **5-ГИУК**, определяемая в суточной моче. Решающим в диагностике бронхиального и желудочного карциноида является определение в моче серотонина и гистамина.

2. Топическая диагностика опухоли (см. п. 9.2). Высокой информативностью при карциноидных опухолях обладает скинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Дифференциальная диагностика

1. Клинические синдромы, сопровождающиеся приливами (постменопаузальный синдром, цирроз печени, идиопатические приливы).

2. При наличии в клинической картине выраженного симпато-адреналового компонента необходим дифференциальный диагноз с феохромоцитомой.

3. Метастазы в печень опухоли неизвестной первичной локализации.

Лечение

- ◆ Оперативное вмешательство может иметь смысл даже в том случае, если выявляются отдаленные, особенно солитарные, медленно растущие метастазы.
- ◆ Хемоземболизация и алкогольная абляция печеночных метастазов.
- ◆ Антипролиферативная и симптоматическая терапия: препарат выбора — октреотид. Кроме того, эффективны препараты α -интерферона, полихимиотерапия (стрептозотозин, 5-фторурацил и адриамицин).

Прогноз

Злокачественность карциноидных опухолей сильно варьирует — 5-летняя выживаемость составляет около 50 %. Описаны случаи молниеносного течения, но чаще продолжительность жизни пациентов даже с распространенным метастатическим процессом составляет более 5 лет (описаны случаи выживания до 20 лет и много случаев до 10 лет) и может значительно продлиться на фоне современной антипролиферативной терапии. Наиболее благоприятен прогноз при карциноиде червеобразного отростка, наихудший — при бронхиальном карциноиде.

Глава 10

ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ

Сочетание нескольких эндокринных заболеваний встречается достаточно часто. Так, при акромегалии часто развиваются новообразования щитовидной железы, при синдроме Кушинга — сахарный диабет. Заболевания сразу нескольких эндокринных желез встречаются при многих наследственных синдромах: синдром Тернера (гипогонадизм, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит), Клайнфелтера (гипогонадизм, сахарный диабет), Дауна (гипогонадизм, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит). К классическим и наиболее типичным полиэндокринопатиям относят аутоиммунные полигландулярные синдромы и синдромы множественных эндокринных неоплазий.

10.1. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) — это первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. На основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (АПС-1) и аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС-2) (табл. 10.1 и 10.2).

Табл. 10.1. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

АПС-1		АПС-2	
Основные компоненты	%	Основные компоненты	%
Гипопаратиреоз	76–96	Болезнь Аддисона	80–100
Слизисто-кожный кандидоз	17–100	Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса	69–97
Болезнь Аддисона	72–100	Сахарный диабет I типа	35–52

Окончание табл. 10.1

Первичный гипогонадизм	26–45	Витилиго	5–50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5–16
Мальабсорбция	23	Пернициозная анемия	16
Пернициозная анемия	14		
Аутоиммунный гепатит	12		
Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Грейвса	10		
Витилиго	4		
Сахарный диабет 1 типа	2–5		

10.1.1. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (АПС-1, кандидо-полиэндокринный синдром, APECED — *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal-dystrophy*; MEDAC — *multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis*) — редкое заболевание, для которого характерна классическая триада, описанная Дж. Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) (табл. 10.3). Классической триаде могут сопутствовать первичный гипогонадизм, значительно реже первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа (табл. 10.1 и 10.2).

Этиология

АПС-1 является моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием. Ген, различные мутации в котором приводят развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). Этот ген, получивший название AIRE (*autoimmune regulator* — аутоиммунный регулятор), кодирует белок AIRE, который, наиболее вероятно, является регулятором транскрипции.

Патогенез

В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция эндокринных желез. При АПС-1 с высокой частотой определяются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450_{scc} (20,22-десмолаза),

P450c17 (17 α -гидроксилаза) и P450c21 (21 α -гидроксилаза), антитела против панкреатических β -клеток (к глутаматациддекарбоксилазе и L-аминоациддекарбоксилазе) и других пораженных тканей.

Табл. 10.2. Сравнительная характеристика аутоиммунных полигландулярных синдромов

АПС-1	АПС-2
Моногенное, аутосомно-рецессивное заболевание с полной пенетрантностью	Заболевание с наследственной предрасположенностью (полигенное)
При семейных формах проявляется у sibсов	При семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
Мутация гена AIRE на 21q22.3 хромосоме; отсутствие ассоциации с HLA	Ассоциация с HLA -B8, -Dw3, -Dr3, -Dg4
Пик манифестации 12 лет	Пик манифестации 30 лет
Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, аутоиммунный гепатит, мальабсорбция; редкость аутоиммунных заболеваний щитовидной железы	Указанные заболевания не наблюдаются
Сахарный диабет 1 типа — 2–5 %	Сахарный диабет 1 типа — 52 %
Мужчины — женщины = 1,4 : 1	Мужчины — женщины = 1 : 10

Эпидемиология

АПС-1, являясь казуистически редкой патологией, чаще встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изолированностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25000 населения.

Клинические проявления

АПС-1 дебютирует в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин. В большинстве случаев его первым проявлением является **слизисто-кожный кандидоз**, развивающийся в первые 10 лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у большинства пациентов развивается **гипо-**

паратиреоз (см. п. 8.5). В среднем через 2 года после начала гипопаратиреоза развивается первичная хроническая **надпочечниковая недостаточность** (см. п. 4.5), которая обычно протекает в латентной форме, без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых. У 10–20 % женщин с АПС-1 встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (**аутоиммунный оофорит**); клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные неэндокринные заболевания (аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени).

Диагностика

- ♦ Характерное сочетание нескольких эндокринных заболеваний.
- ♦ При установленном диагнозе АПС-1 — периодическое обследование пациентов с целью раннего выявления других компонентов синдрома (гипогонадизм, сахарный диабет и т.д.).

Дифференциальная диагностика

Изолированные спорадические эндокринопатии, являющиеся компонентами синдрома.

Лечение

Заместительная терапия недостаточности нескольких эндокринных желез. При назначении заместительной терапии глюкокортикоидами следует иметь в виду, что передозировка может способствовать декомпенсации гипопаратиреоза и спровоцировать гипокальциемию.

Прогноз

Определяется сочетанием аутоиммунных заболеваний у отдельных пациентов.

10.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа

АПС-2 обозначаются различные варианты сочетаний аутоиммунной патологии надпочечников (болезнь Аддисона), щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит (АИТ) или болезнь Грейвса) и сахарного диабета 1 типа (СД-1) (табл. 10.1. и 10.2). Кроме того, им могут сопутствовать другие аутоиммунные эндокринные (оофорит) и неэндокринные (витилиго, пернициозная анемия) заболевания. Наиболее типичными и частыми вариантами АПС-2 являются **синдром Шмидта** (сочетание первичного гипокортицизма и гипотиреоза в исходе АИТ) и **синдром Карпентера** (сочетание СД-1 и АИТ).

Этиология

В настоящее время достоверных данных о каких-либо иммуногенетических, серологических и морфологических различиях между аутоиммунными эндокринопатиями в изолированной форме и теми же заболеваниями в рамках АПС-2 не получено. Многие из заболеваний, встречаясь в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами HLA-B8, -R3, -DR4, -DR5. Чаше АПС-2 встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, при которых АПС-2 развился у разных членов семьи в нескольких поколениях. При этом может наблюдаться разное сочетание заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, у разных членов семьи.

Патогенез

Аутоиммунная деструкция нескольких эндокринных желез с развитием их недостаточности.

Эпидемиология

АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет (в среднем 7 лет). У 40–50 % больных с исходно изолированным первичным гипокортицизмом (см. п. 4.5) рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия.

Клинические проявления

Сочетание клинических проявлений нескольких эндокринных заболеваний.

Диагностика

- ◆ Принципы не отличаются от диагностики изолированных эндокринопатий.
- ◆ Периодическое обследование пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями на предмет развития другого заболевания — компонента АПС-2 (определение уровня ТТГ с целью ранней диагностики гипотиреоза у пациентов с СД-1 и болезнью Аддисона).

Дифференциальная диагностика

1. Изолированные аутоиммунные эндокринопатии.
2. Типичной ошибкой является интерпретация умеренного повышения уровня ТТГ в фазе декомпенсации надпочечниковой недостаточности как проявления первичного гипотиреоза. Тест необходимо повторить после достижения компенсации надпочечниковой недостаточности.

3. При тяжелом тиреотоксикозе при болезни Грейвса у пациента могут быть явления относительной надпочечниковой недостаточности (легкая гиперпигментация, гипотония и т.д.), которую необходимо дифференцировать от истинной (проба с $^{1-24}\text{АКТГ}$).

Лечение

Комбинированная заместительная терапия недостаточности нескольких эндокринных желез.

Прогноз

Определяется сочетанием аутоиммунных заболеваний у отдельных пациентов.

10.2. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — группа ауто-сомно-доминантно наследуемых синдромов, характеризующихся устойчивым сочетанием развития опухолей желез внутренней секреции, имеющих одинаковое эмбриональное происхождение (табл. 10.3).

Табл. 10.3. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

МЭН-1 (синдром Вермера)	МЭН-2	
	МЭН-2А (синдром Сипла)	МЭН-2В (синдром Горлина)
Опухоли и/или гиперплазия паращитовидных желез	Медуллярный рак щитовидной железы	Медуллярный рак щитовидной железы
Островково-клеточные опухоли (инсулинома, гастринома, глюкагонома и др.)	Феохромоцитома	Феохромоцитома
Опухоли гипофиза (пролактинома, соматотропинома)	Гиперпаратиреоз	Гиперпаратиреоз
		Невриномы слизистых оболочек, марфаноподобная внешность, нейропатии

10.2.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

МЭН-1 (синдром Вермера) — аутосомно-доминантно наследуемое сочетание опухолей и/или гиперплазии паращитовидных желез с островково-клеточными опухолями (инсулинома, гастринома и др.) и аденомами гипофиза (табл. 10.4). Набор компонентов синдрома варьирует не только между семьями, но и внутри одной семьи, несколько членов которой имеют синдром МЭН-1. В большинстве случаев встречается сочетание двух эндокринных опухолей. На момент постановки диагноза все 3 компонента МЭН-1 имеют место только в трети случаев.

Табл. 10.4. Синдром МЭН-1

Этиология и патогенез	Аутосомно-доминантное наследование инактивации гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13)
Эпидемиология	Распространенность 1–10 случаев на 100 тысяч населения
Основные клинические проявления	Первичный гиперпаратиреоз (97 %), островково-клеточные опухоли (80 %) (гастринома, инсулинома и др.) опухоли аденогипофиза (54 %) (пролактинома, соматотропинома и др.)
Диагностика	Диагностика спорадических опухолей, семейный скрининг (уровень кальция, гастрин, пролактина, гормона роста, гликемии)
Дифференциальная диагностика	Как для спорадических опухолей
Лечение	Как для спорадических опухолей
Прогноз	Определяется сочетанием опухолей у отдельных пациентов

Этиология и патогенез

Инактивации гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13). Развитие опухоли происходит при инактивации обоих аллелей инактивирующего гена. Потери гетерозиготности региона 11q13 были обнаружены в подавляющем боль-

шинстве семейных случаев, а также при спорадически встречающемся синдроме МЭН-1.

Эпидемиология

Является редкой эндокринной патологией: распространенность 1–10 случаев на 100 тысяч населения.

Клинические проявления

1. Первичный гиперпаратиреоз (97 %) (см. п. 8.3) при МЭН по своим проявлениям не отличается от спорадических форм (см. п. 8.3). Особенностью является высокая частота рецидивов после субтотальной паратиреоидэктомии. Обнаружение гиперплазии четырех паращитовидных желез является поводом для целенаправленного поиска МЭН-1 и МЭН-2. На долю МЭН приходится 10–15 % всех случаев первичного гиперпаратиреоза.

2. Островково-клеточные опухоли (80 %) (см. гл. 9); чаще всего выявляются гастриномы (25–60 % всех гастрином обнаруживается при МЭН-1) и инсулиномы. Значительно реже встречаются ВИПомы, глюкагономы и функционально неактивные эндокринные опухоли или карциноиды.

3. Опухоли аденогипофиза (54 %) (см. гл. 2) обнаруживаются у половины пациентов. Наиболее часто встречаются пролактиномы, реже соматотропиномы или гормонально-неактивные опухоли, крайне редко — кортикотропиномы.

Диагностика

- ◆ Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.
- ◆ Семейному скринингу при МЭН-1 (уровень кальция, гастрин, пролактина, гормона роста, гликемии) с интервалом раз в 2 года подлежат все родственники больного первой и второй степени родства от 15 до 65 лет.

Дифференциальная диагностика

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.

Лечение

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей. При сочетании гиперпаратиреоза с гастриномой вначале добиваются полного подавления желудочной секреции с помощью блокаторов протонной помпы, затем производят субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию, после этого производят операцию по поводу

гастриномы. При сочетании других опухолей вопрос о последовательности операций решается индивидуально.

Прогноз

Определяется набором опухолей у отдельных пациентов.

10.2.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа

МЭН-2А (синдром Сиппла) — аутосомно-доминантно наследуемое сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза. При синдроме МЭН-2В к указанным компонентам добавляются невриномы слизистых оболочек, патология мышц и скелета (марфаноподобная внешность) и нейропатии (табл. 10.5).

Табл. 10.5. Синдром МЭН-2

Этиология и патогенез	Аутосомно-доминантное наследование мутации RET-протоонкогена на хромосоме 10p11.2
Эпидемиология	Распространенность 1–10 случаев на 100 тысяч населения
Основные клинические проявления	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз. При МЭН-2В, кроме того, невриномы слизистых оболочек, марфаноподобная внешность
Диагностика	Как при sporadических опухолях, семейный и генетический скрининг
Дифференциальная диагностика	Как при sporadических опухолях
Лечение	Начинается с удаления феохромоцитомы; в остальном — как при sporadических опухолях
Прогноз	Определяется медуллярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой; наихудший при МЭН-2В

Этиология и патогенез

Развитие синдрома МЭН-2 связано с мутациями RET-протоонкогена, который локализован на хромосоме 10 (регион 10p11.2) и кодирует

поверхностный мембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецептора тирозинкиназы. Мутации RET-протоонкогена выявлены у 90 % пациентов с синдромом МЭН-2. Тип мутации в значительной степени взаимосвязан с различными вариантами фенотипа синдрома МЭН-2. При МЭН-2А и семейной форме медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) выявляются миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот в экзонах экстрацеллюлярного домена кодируемого белка. При МЭН-2В практически всегда выявляется мутация в 918-м кодоне 16-го экзона. Мутации RET-протоонкогена приводят к его активации, что в свою очередь обуславливает активацию клеточного роста, которая может закончиться опухолевой трансформацией.

Эпидемиология

Является редкой эндокринной патологией: распространенность 1–10 случаев на 100 тысяч населения.

Клинические проявления

1. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — опухоль парافолликулярных клеток щитовидной железы, основным продуктом секреции которой является кальцитонин (п. 3.11). Клиническая картина МРЩЖ бедна, и симптоматика либо вообще отсутствует, либо (в $\frac{1}{3}$ случаев) в поздних стадиях проявляется диареей и/или карциноидным синдромом (см. п. 9.7), поскольку МРЩЖ обладает способностью к продукции вазоактивных пептидов (простагландины, серотонин, гистамин). Очень редко МРЩЖ продуцирует АКТГ с развитием синдрома Кушинга (см. п. 4.4). Чаще всего диагноз МРЩЖ устанавливается при обследовании по поводу узлового зоба (см. п. 3.8).

2. Феохромоцитома (см. п. 4.8) выявляется у половины больных, чаще уже после манифестации МРЩЖ. В типичном случае опухоль двусторонняя (70 %). Частота экстраадреналовых и злокачественных вариантов ниже, чем при спорадических феохромоцитомах.

3. Первичный гиперпаратиреоз (см. п. 8.3).

4. При синдроме МЭН-2В, кроме того, развивается патология опорно-двигательного аппарата (марфаноидная внешность, искривления позвоночника и грудной клетки, конская стопа, вывихи головок бедер, арахнодактилия), невриномы слизистых оболочек

(видны на губах, щеках, языке, но могут поражать весь ЖКТ; представляют собой бело-розовые безболезненные узелки размером 1–3 мм), удлиненное лицо с чертами прогнатизма, значительное утолщение губ.

Диагностика

1. Диагностика отдельных компонентов МЭН-2, которая строится на принципах, описанных для отдельных заболеваний (см. п. 3.11, 4.8, 8.3).

2. Семейный скрининг:

- ♦ **пентагастриновый тест (или тест с глюконатом кальция)** (гл. 3.11), определение уровня метанефринов (гл. 4.8) и кальция проводится ежегодно родственникам первой и второй степени родства в возрасте от 6 до 50 лет;
- ♦ **генетический скрининг с целью ранней диагностики МРЩЖ:** По наличию или отсутствию мутации RET-протоонкогена пациенты подразделяются на 3 группы:
 - обнаружение мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови указывает на то, что в данном случае МРЩЖ имеет место в рамках МЭН-2 или является семейным;
 - отсутствие мутации RET-протоонкогена в периферических лейкоцитах и ее наличие в самой опухоли свидетельствует о соматической мутации и, таким образом, о спорадической форме МРЩЖ;отсутствие мутации в самой опухоли и лейкоцитах не позволяет сделать никакого заключения.

Родственники больных 1-й группы имеют наибольший потенциальный риск, и в этой ситуации ставится вопрос о профилактической экстирпации щитовидной железы. При отсутствии у пациентов 2-й группы признаков феохромоцитомы и гиперпаратиреоза нет необходимости в обследовании родственников. Обследование родственников больных 3-й группы обязательно.

Дифференциальная диагностика

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.

Лечение

Лечение при синдроме начинается с удаления феохромоцитомы. При любом варианте МРЩЖ обязательна экстирпация щитовидной железы с систематическим удалением шейных лимфатических узлов

и клетчатки. При радикально проведенной операции необходимо пожизненное наблюдение за пациентом, включающее определение уровня кальцитонина и проведение пентагастринового теста или теста с глюконатом кальция.

Прогноз

Прогноз при синдроме МЭН-2 значительно хуже, чем при других вариантах МЭН, поскольку он определяется такими заболеваниями, как медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы. Пятилетняя выживаемость при МРЩЖ колеблется от 40 до 80 %. Наихудший прогноз при МРЩЖ в рамках МЭН-2В.

Глава 11

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

11.1. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Жировая ткань — представляет собой скопления жировых клеток, располагающиеся во многих органах и частях тела. Нормальное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15–20 % массы тела, у женщин — 25–30 %. Выделяют белую и бурую жировую ткань; последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов. Если белая жировая ткань широко распространена в организме человека, то бурая встречается в основном у детей. Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные. Белая жировая ткань располагается под кожей, особенно в нижней части брюшной стенки, на ягодицах и бедрах, где она образует подкожный жировой слой, в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области. Жировая ткань делится прослойками рыхлой волокнистой ткани на дольки различных размеров и формы, между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между жировыми клетками, тесно охватывают петлями группы жировых клеток. Размеры адипоцитов (жировых клеток) и их число у каждого человека существенно варьируют, количество жировой ткани в подкожном жировом слое и в висцеральных пространствах также различается. При ожирении происходит как гиперплазия, так и гипертрофия адипоцитов, которая чаще связана с верхним типом ожирения (абдоминальным).

Жировая ткань является важнейшим энергетическим депо организма, а способность запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных функций жировой ткани, особенно при ограничении поступления энергии. За счет скопления энергии в жировой ткани человек с нормальной массой тела может голодать в течение 2 мес. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. Поскольку при

распаде жира высвобождается большое количество воды, то жировая ткань является также своеобразным депо воды в организме.

Жировая ткань и кожа играют важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D) и метаболизме половых стероидов (ароматаза жировых клеток способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены).

Жировая ткань является главным местом действия инсулина и обладает большей чувствительностью к этому гормону по сравнению с другими тканями. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормончувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот и глицерина и снижается их уровень в крови. Инсулин усиливает липогенез, биосинтез ацилглицеролов и окисление глюкозы по пентозофосфатному пути. Такие гормоны как адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон, гормон роста, вазопрессин ускоряют высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови, увеличивая скорость липолиза триацилглицеролов. Большинство указанных гормонов являются активаторами гормончувствительной липазы. Тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на липолиз, но обладают перmissive влиянием в отношении эффектов других гормонов.

Бурая жировая ткань, по мнению ряда исследователей, является одним из основных источников термогенеза, в первую очередь у новорожденных. У здоровых людей минимальные количества бурой жировой ткани, по-видимому, осуществляют термогенез, индуцированный приемом пищи. У людей, страдающих ожирением, бурая жировая ткань может вообще отсутствовать. Такой термогенез, сопровождающийся дополнительным расходом энергии, активизируется при употреблении избытка пищи, предотвращая избыточное отложение жировой ткани. Избыток углеводов или смешанной пищи приводит к повышению уровня свободного T3 и уменьшению содержания в плазме реверсивного T3 (pT3). Клетки бурой жировой ткани эффективно окисляют глюкозу и жирные кислоты. В митохондриях этих клеток окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами. Таким образом, при окислении выделяется много тепла, и лишь незначительная часть энергии запасается в виде АТФ.

Белая жировая ткань является основным местом синтеза **лептина** — гормона пептидной природы. Под влиянием этого гормона

снижается аппетит и увеличивается расход энергетических запасов организма. Концентрация лептина в крови тесно связана с количеством и распределением жировой ткани, возрастая у лиц с ожирением. Рецепторы лептина обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишках. Помимо лептина в регуляции аппетита участвуют другие гуморальные факторы, продуцируемые адипоцитами (адипонектин, грелин, β -эндорфин и многие другие).

11.2. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Ожирение — гетерогенное хроническое системное заболевание, сопровождающееся отложением избытка жира в организме, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью (табл. 11.1).

Табл. 11.1. Ожирение и метаболический синдром

Этиология	Алиментарно-конституциональное (нижний тип, абдоминальное, с выраженными нарушениями пищевого поведения, пубертатно-юношеское), симптоматическое
Патогенез	Генетическая предрасположенность, избыточная калорийность пищи, нарушение пищевого поведения, недостаточная физическая активность
Эпидемиология	Распространенность ожирения около 30 % населения, метаболического синдрома 15–25 %; определяется у 95 % лиц с висцеральным ожирением
Основные клинические проявления	Артериальная гипертензия, ИБС, дислипидемия, гиперкоагуляция, сахарный диабет 2 типа с его поздними осложнениями, нарушение толерантности к углеводам, синдром апноэ во сне, легочное сердце, желчно-каменная болезнь, синдром поликистозных яичников, мочекаменная болезнь, остеоартроз тазобедренных и коленных суставов; апатия, сонливость, быстрая утомляемость, депрессия, социальная дезадаптация

Окончание табл. 11.1

Диагностика	1. Осмотр, взвешивание, оценка индекса массы тела (ИМТ), измерение при помощи сантиметровой ленты окружности талии и бедер, их соотношения 2. Метаболический синдром диагностируется при сочетании висцерального ожирения с одним из следующих изменений: триглицериды ↑ ЛПВП↓, АД↑, гипергликемия или сахарный диабет 2 типа 3. Изучение особенностей питания и физической активности 4. Диагностика осложнений и компонентов метаболического синдрома
Дифференциальная диагностика	Симптоматическое ожирение
Лечение	1. Гипокалорийная диета, расширение физической активности 2. Орлистат, сибутрамин 3. Коррекция липидного спектра 4. Гипотензивная терапия 5. Лечение сахарного диабета 2 типа и нарушения толерантности к углеводам 6. Хирургическое лечение: формирование малого желудка (гастропластика), обходное шунтирование желудка, резекция части тонкой кишки и прочее
Прогноз	Смертность при морбидном ожирении в возрасте 25–30 лет в 12 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела. При похудении на 10 % и более общая смертность снижается на 20 %

По характеру распределения жира выделяют **гиноидное** (женский тип, форма груши) и **андроидное** (мужской тип, форма яблока, **висцеральное**) ожирение. Ожирение (в первую очередь висцеральное) является основным компонентом так называемого **метаболического синдрома (МС)**. Последний представляет собой комплекс часто сочетающихся с ожирением заболеваний, осложнений и метаболических расстройств. Термин МС имеет несколько синонимов: синдром X,

синдром инсулинорезистентности. Кроме того, по числу входящих в него основных факторов риска развития ИБС (верхний тип ожирения, нарушенная толерантность к углеводам, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) его обозначают как «смертельный квартет». **Набор компонентов МС** по различным классификациям существенно варьирует. Основными являются висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперандрогения у женщин.

Этиология

Ожирение подразделяется на алиментарно-конституциональное и симптоматическое (табл. 11.2).

Табл. 11.2. Классификация ожирения

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное)

- 1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
- 1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)
 - 1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
 - 1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
 - 1.2.3. С синдромом Пиквика (сонных апноэ)
- 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - 1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.3.2. Сезонные аффективные колебания с гиперфагической реакцией на стресс
- 1.4. Пубертатно-юношеское ожирение

2. Симптоматическое ожирение

- 2.1. С установленным генетическим дефектом
 - 2.1.1. В составе известных генетических синдромов
 - 2.1.2. Генетические дефекты структур регуляции жирового обмена
- 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского-Пехкранца-Фрелиха)
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
 - 2.2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
- 2.3. На фоне психических заболеваний
- 2.4. Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипогонадизм, синдром Кушинга и др.)

Патогенез

1. Роль **генетической предрасположенности** составляет 25–70 %. Наиболее вероятно, предрасположенность наследуется сразу к нескольким компонентам МС и сахарному диабету 2 типа (п. 7.6).

2. **Алиментарные факторы:** избыточная калорийность пищи (включающая большое количество жиров и алкоголя) с преобладанием ее вечернего приема. Большое значение имеет переход от традиционного для тех или иных народов образа питания на индустриальный (западный).

3. **Нарушение пищевого поведения.** Здесь большое значение имеют семейные и национальные стереотипы питания (культ еды), которые передаются из поколения в поколение. Поскольку пищевое поведение тесно связано с психической активностью, предполагается, что изменения в этой сфере могут быть связаны с нарушениями обмена серотонина и рецепции эндорфинов. В этом случае употребление углеводистых продуктов является своеобразным допингом, а ожирение имеет сходство с такими болезнями, как алкоголизм и наркомания. Многие люди используют прием пищи для успокоения в трудных жизненных ситуациях (**гиперфагическая реакция на стресс**).

4. Недостаточная **физическая активность**.

5. Ведущими патогенетическими факторами **при метаболическом синдроме** являются абдоминальное ожирение, которое, по сути, является маркером инсулинорезистентности, и атерогенная дислипидемия. Взаимодействие других его компонентов во многом схоже с таковым при сахарном диабете 2 типа (см. п. 7.6).

Эпидемиология

Распространенность ожирения с 1960 по 2000 год в западных странах увеличилась с 12 % до 30 %. В РФ 30 % населения имеет избыточную массу тела, а 25 % — ожирение. У 95 % пациентов с висцеральным ожирением есть дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (МС). Распространенность МС в общей популяции колеблется от 15 % до 25 %. В США среди лиц в возрасте 20–29 лет он регистрируется у 7 %, в 60–69 лет — у 43,5 %, в 70 лет и старше — у 42 %.

Клинические проявления

- ♦ Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, ИБС и ее осложнения, атерогенная дислипидемия, гиперкоагуляция, сердечная недостаточность.

- ◆ Сахарный диабет 2 типа (см. п. 7.6) с его поздними осложнениями (см. п. 7.8) и нарушение толерантности к углеводам.
- ◆ Синдром апноэ во сне (Пиквика), легочное сердце.
- ◆ Пищеварительная система: желчнокаменная болезнь, опущение желудка, хронические запоры.
- ◆ Половая система: типично формирование синдрома поликистозных яичников (см. п. 5.5).
- ◆ Мочевыводящая система: гиперурикемия, мочекаменная болезнь
- ◆ Трофические язвы ног, остеоартроз тазобедренных, коленных и голеностопных суставов.
- ◆ Нервная система: апатия, сонливость, быстрая утомляемость. Ожирение нередко сопровождается депрессивными расстройствами, тревогой, нарушениями межличностных и социальных контактов. В обществе тучный человек подвергается той или иной степени дискриминации, особенно жестокой в подростковом возрасте. Заниженная самооценка препятствует гармоничному социальному и личностному развитию.
- ◆ Повышенный риск развития **онкологической патологии** (рак молочной железы и эндометрия у женщин, толстой кишки у мужчин).

Диагностика

1. Осмотр, взвешивание, оценка **индекса массы тела (ИМТ)**, измерение при помощи сантиметровой ленты окружности талии и бедер. ИМТ рассчитывается как масса тела в килограммах, деленная на рост человека в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$) (табл. 11.3).

Табл. 11.3. Оценка индекса массы тела (ВОЗ, 1997)

ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	Масса тела	Риск сопутствующих заболеваний
< 18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5–24,9	Нормальная масса тела	Средний для популяции
25,0–29,9	Избыточная масса тела	Повышенный
30,0–34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0–39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
≥ 40	Ожирение III степени (морбидное)	Крайне высокий

Измерение **окружности талии** (ОТ) производится на середине расстояния между подреберьем и тазовой костью по срединно-подмышечной линии. В норме ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин — 94 см. **Окружность бедер** (ОБ) измеряется ниже больших бедренных бугров. Ожирение расценивается как абдоминальное при **соотношении ОТ/ОБ** свыше 0,85 у женщин и свыше 1,0 у мужчин.

2. Метаболический синдром диагностируется при выявлении комплекса характерных для него изменений. Согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2005), диагноз МС устанавливается при наличии **центрального ожирения** (окружность талии ≥ 94 см для европеоидов мужчин и ≥ 80 см для женщин) в сочетании с любыми двумя из четырех нижеследующих изменений:

- увеличение уровня триглицеридов (ТГ) ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение этого нарушения
- снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП): < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин, или специфическое лечение этого нарушения
- повышение артериального давления (АД): систолическое АД ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм ст. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
- повышение глюкозы натощак в плазме $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

3. Изучение особенностей питания (пациента просят предоставить записи о съеденной пище за несколько дней) и **физической активности**. Пациенты, как правило, убеждены, что едят мало и подчеркивают, что утром они вообще не едят. На работе больные начинают «перекусывать», обычно это калорийная пища с высоким содержанием жиров. Нередко больные жуют во время работы автоматически, не замечая этого; едят при волнении, перед сном и ночью. День, как правило, заканчивается обильным ужином незадолго до сна. Большинство пациентов не принимают во внимание высокую калорийность алкогольных напитков.

4. Диагностика осложнений и компонентов метаболического синдрома (уровень гликемии, липидный спектр и т.д.).

Дифференциальная диагностика

По показаниям (при наличии соответствующей клинической картины) необходимо исключение симптоматического генеза ожирения

(малый дексаметазоновый тест, ТТГ и т.д.). Традиционной причиной разногласий между врачом и больным с ожирением является настойчивое желание последнего найти некую причину своего ожирения, которую пациент обычно интуитивно считает синдромом какого-то заболевания.

Лечение

1. Коррекция привычек приема пищи и расширение физической активности.

2. Гипокалорийная диета с энергетической ценностью порядка 1200 ккал в сутки, сведя к минимуму потребление жиров. Дополнительно рекомендуется включение большого количества пищевых волокон. Целью является снижение массы тела на 5–10 % в течение первого года.

3. Медикаментозное лечение показано при неэффективности изменения образа жизни, диетотерапии, а также при развитии осложнений ожирения и при высоком риске развития сердечно-сосудистой патологии:

3.1. Лечение ожирения:

орлистат (ксеникал) ингибирует кишечные и панкреатические липазы, в результате чего нарушается расщепление жиров и их всасывание из кишечника;

сибутрамин (меридиа) является ингибитором обратного захвата моноаминов (серотонин, норадреналин). Увеличение содержания в синапсах этих нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5-НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения, снижению аппетита и увеличению термопродукции.

3.2. Коррекция липидного спектра. С этой целью используются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и фибраты.

3.3. Гипотензивная терапия. Назначаются ингибиторы АПФ и препараты других групп.

3.4. Инсулинорезистентность и гипергликемия. Лечение сахарного диабета 2 типа проводится по принципам, описанным в п. 7.6. Метформин в отдельных случаях может назначаться уже на стадии преддиабета.

4. Хирургическое лечение: формирование малого желудка (гастропластика), обходное шунтирование желудка, резекция части тонкой кишки и проч.

Прогноз

Смертность среди пациентов с тяжелым (морбидным) ожирением в возрасте 25–30 лет в 12 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела. При похудении на 10 % и более риск развития сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 9 %, сахарного диабета — на 44 %, смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением — на 40 %, общая смертность — на 20 %.

11.3. НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Нервная анорексия (НА) (*an* — отрицание, *orexis* — стремление, позыв к еде) — патологическое пищевое поведение, проявляющееся либо сознательным отказом от еды, либо использованием различных методов (искусственное вызывание рвоты, прием слабительных, мочегонных средств) для уменьшения поступления пищевых веществ в организм с целью коррекции внешности, приводящее к выраженным эндокринным и соматическим нарушениям (табл. 11.4).

Табл. 11.4. Нервная анорексия

Этиология	Генетическая предрасположенность, преморбидные особенности личности, эмоциональная лабильность, психопатизация, общественная установка об «идеальной фигуре»
Патогенез	Дисморфофобия, дисморфомания, отказ от приема пищи, истощение
Эпидемиология	1 % молодых девушек в возрасте 16–18 лет; основная причина потери массы тела у девочек-подростков и юных девушек
Основные клинические проявления	Скрываемый пациентками отказ от приема пищи, искусственное вызывание рвоты после еды, приступы булимии, аменорея, брадикардия, артериальная гипотензия, длительное сохранение двигательной и интеллектуальной активности; на кахектической стадии отсутствие подкожной жировой клетчатки, безбелковые отеки, выраженные нарушения электролитного баланса

Окончание табл. 11.4

Диагностика	<i>Критерии диагноза нервной анорексии:</i> — панический ужас перед прибавкой веса, несмотря на похудание — беспокойство о своей внешности, несмотря на возможные серьезные отклонения в состоянии — отказ сохранить массу тела выше минимально нормальной — аменорея <i>Критерии диагностики нервной булимии:</i> — повторяющиеся эпизоды переедания — потребление высококалорийной, легкоусвояемой пищи во время приступов — потеря контроля за приемом пищи
Дифференциальная диагностика	1. Эндокринные заболевания: гипотизарная недостаточность, надпочечниковая недостаточность и др. 2. Тяжелые соматические заболевания: туберкулез, злокачественные опухоли, мальабсорбция и др. 3. Психические заболевания (шизофрения с анорексическим синдромом и др).
Лечение	Проводится психиатром
Прогноз	Летальность около 5–10 %; только 65 % больных в итоге лечения можно считать полностью выздоровевшими

Этиология

Несомненно, наличие **генетической предрасположенности** к развитию НА: конкордантность у однояйцевых близнецов составляет 50 %, у сестер, не являющихся близнецами — 20 %. Возникновение НА с позиций фрейдизма трактуют как «бессознательное бегство от половой жизни», «стремление вернуться в детство», «отказ от беременности», «фрустрация оральной фазы» и т.д. Большое значение придается **преморбидным особенностям личности**, физическому и психическому развитию, воспитанию в семье, социальным факторам. Заболеванию особенно подвержены девочки с **достаточно высоким интеллектом и эмоциональной лабильностью**, склонностью к депрессиям, клептомании, фобиям, лица с истероидными, шизоидными, параноидальными типами личности. НА крайне редко развивается у лиц мужского пола,

у которых она встречается в основном при психических заболеваниях. Как правило, НА возникает в перипубертатном периоде, т.е. на фоне физиологических изменений в эндокринной системе. Формирование **булимической формы** нервной анорексии также связывают с преморбидными особенностями функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Патогенез

Приведенные факторы приводят к формированию стойкой дисморфомании и дисморφοфобии, которые вынуждают пациентов к отказу от приема пищи и к рвотному поведению после него. Одним из подвариантов НА является **нервная булимия**, при которой эпизоды длительного голодания чередуются с неконтролируемым приемом очень большого количества пищи, вслед за которым пациенты искусственно вызывают рвоту и делают промывание желудка. Голодание, приводящее к **истощению**, вызывает вторичные нейроэндокринные и метаболические изменения. Нарушения менструального цикла вплоть до аменореи обусловлено снижением уровня гонадотропинов, их секреция при НА аналогична таковой у девочек в допубертатном периоде. Типичными для тяжелой НА являются **гипокалиемия**, абсолютный дефицит калия, обезвоживание, внутриклеточный ацидоз. Внезапная смерть больных с НА, как правило, связана именно с электролитными изменениями.

Эпидемиология

НА наиболее распространена в северных европейских странах, где частота ее новых случаев составляет 4 на 100 тыс. населения. Распространенность НА значительно выше среди молодых девушек и составляет до 1 % в возрасте 16–18 лет. Начиная с 60-х годов XX века отмечается значительный рост заболеваемости НА, что объясняют **изменением критериев красоты с идеализацией хрупкого телосложения**. По данным опросов среди старшеклассниц, 40 % девочек считают, что они имеют избыточную массу тела, в то время как реально этот избыток выявляется у 4 % опрошенных. В странах Запада 11 % 15-летних девочек используют искусственно вызываемую рвоту как метод коррекции массы тела, 8 % — анорексигенные препараты, 7 % — слабительные средства. НА является основной причиной потери массы тела у девочек-подростков и юных девушек.

Клинические проявления

Заболевание встречается главным образом у **лиц женского пола**, учащихся балетных школ, спортсменок, а также среди студентов высших

учебных заведений. В **группу риска** формирования НА входят девочки с небольшим избытком массы тела. Диагноз НА чаще всего ставится уже при выраженном дефиците массы тела. Это объясняется тщательной **диссимуляцией отказа от приема пищи**, вызыванием рвоты приемом слабительных и мочегонных средств.

1. Начальный период. Происходит формирование дисморфомании (недовольство внешностью, стремление к коррекции недостатка).

2. Аноректический период заканчивается похудением на 25–50 % от исходной массы тела и представлен широко варьирующей клинической симптоматикой и вторичными соматическими нарушениями. Пациентки, как правило, утверждают, что у них нет аппетита, тем не менее, они много и охотно говорят о пище, любят готовить, активно угощают гостей. В то же время, они делят пищу на «хорошую», к которой относят овощи и фрукты, и «плохую», т.е. содержащую жиры и углеводы. Более половины пациенток не выдерживают чувства голода и вызывают рвоту после приема пищи, у части больных рвота связана с возникающими **приступами булимии**. Постепенно рвота становится привычной: после нее и промывания желудка у больных возникает чувство легкости, удовольствия от «очищенности». У больных, вызывающих рвоту, часто выявляются участки оомозелостей на коже пальцев (обычно указательных и средних). Под влиянием кислого содержимого желудка в условиях привычной рвоты уже на ранних этапах НА происходит **разрушение зубной эмали**. Многие применяют **мочегонные и слабительные средства**. Практически у всех на этом этапе наступает **аменорея**. Уменьшение объема циркулирующей жидкости и электролитные нарушения ведут к появлению **брадикардии и артериальной гипотензии**. У больных с отказом от приема пищи отмечается **хроническая гипогликемия**. Несмотря на развивающееся похудение и очевидные признаки трофических расстройств, больные **сохраняют двигательную и интеллектуальную активность**, что является важным отличительным признаком НА от сходных с ней заболеваний, сопровождающихся потерей массы тел.

3. Кахексический период развивается при похудении более чем на 50 % от исходной массы тела. Больные полностью утрачивают критическое отношение к своему состоянию, подкожная жировая клетчатка отсутствует, отмечается появление безбелковых отеков, формируются выраженные нарушения электролитного баланса. Это состояние без терапевтического вмешательства приводит к смерти (рис. 11.1).

Появление у больной с НА слабости и прекращение ею привычной деятельности — признак тяжелых и опасных для жизни элект-



Рис. 11.1. Внешний вид больной с нервной анорексией

ролитных расстройств, что является показанием для немедленной госпитализации.

Диагностика

В соответствии с классификацией психических заболеваний DSM-IV, критериями диагноза НА являются:

1. Панический ужас перед возможностью прибавки массы тела, который не уменьшается, несмотря на похудание.
2. Серьезное беспокойство о своей внешности, при этом впечатление от внешности является основой самочувствия, несмотря на возможные серьезные отклонения от нормы в показателях здоровья.
3. Отказ сохранить массу тела выше минимально нормальной для своего возраста и роста.
4. Аменорея.

Диагностическими критериями **нервной булимии** являются:

- Повторяющиеся эпизоды переедания (частое употребление большого количества пищи в ограниченные промежутки времени, по крайней мере, 2 раза в неделю на протяжении 3 месяцев).

Потребление высококалорийной, легкоусваиваемой пищи во время приступов «обжорства» (иногда энергетическая ценность съеденной пищи превышает 5000 ккал).

Незаметный прием большого количества пищи во время приступа (потеря контроля за приемом пищи).

Типичными для НА **гормональными сдвигами**, которые обусловлены изменением метаболизма гормонов и их белков-переносчиков, являются:

- увеличение уровня тестостерона и кортизола;
- снижение уровня эстрадиола;
- снижение уровня Т3 («синдром низкого Т3») и АКТГ.

Дифференциальная диагностика

1. Базируется, в первую очередь, **на клинической картине**, а не на результатах гормональных исследований, поскольку НА ведет к изменению практически всех гормональных показателей.

2. **Эндокринные заболевания:** гипотизарная недостаточность (см. п. 2.6). При НА, в отличие от гипопитуитаризма, всегда сохранено половое оволосение, надпочечниковая недостаточность (см. п. 4.5), тяжелый тиреотоксикоз (см. п. 3.4) и др.

3. Тяжелые **соматические заболевания**, приводящие к выраженному похудению — туберкулез, злокачественные опухоли, мальабсорбция, инфекции и др.

4. Другие **психические заболевания** — шизофрения с анорексическим синдромом, тяжелая депрессия и др.

Лечение

- ◆ Основное лечение пациентки должны получать **у психиатра**.
- ◆ Выведение пациентки из состояния кахексии проводится в психиатрическом стационаре в условиях изоляции от семьи, при наблюдении за адекватным питанием; наилучший эффект наблюдается при проведении энтерального питания.

Прогноз

Летальность составляет около 5–10 %. Причинами смерти могут быть инфекции, сепсис, некроз кишечника, осложнения терапии, суицидальные попытки на фоне депрессии. На протяжении 5–6 лет заболевание сохраняется у 40–60 % больных. Выздоровление происходит главным образом между 6-м и 12-м годами после начала заболевания. Только 65 % больных в итоге можно считать полностью излеченными.

Внутренние болезни



Под редакцией
Мухина Н.А., Моисеева В.С.,
Мартынова А.И.

Отличительные особенности

- В учебнике, написанном в соответствии с «Программой по внутренним болезням для студентов высших медицинских учебных заведений», изложены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, клинической картине, лечению и профилактике заболеваний внутренних органов. Заболевания представлены по разделам: заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, органов пищеварения, ревматические заболевания, болезни крови, неотложные состояния и острые отравления. Подробно описаны особенности питания при заболеваниях внутренних органов, отдельные главы посвящены ожирению и метаболическому синдрому, остеопорозу, ВИЧ-инфекции и опасностям лекарственной терапии.
- Учебник снабжён приложением на компакт-диске.
- Предназначен для студентов медицинских вузов.

**Учебник в 2-х томах
с компакт-диском**

**Том 1
600 с., 2006
Тираж 5000 экз.**

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, Москва, ул. Рассолимо, 4.
Тел./факс: (495) 101-39-07.

Книга – почтой:

заказ по тел./факсу: (495) 101-39-07,
228-09-74, 228-09-75
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:

www.geotar.ru, www.medknigaservis.ru

Интернет-адрес проекта

«Национальные руководства»
http://nr.asmok.ru.

Оптовая продажа:

Тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: iragor@geotar.ru.

Имеются представительства в различных
регионах России.

Узнать о вашем представительстве
можно по тел.: (495) 746-69-46

Розничная продажа:

Фирменные магазины в Москве:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8 (м. «Фрунзенская»).

Тел.: (495) 245-86-21.

Москва, ул. Островитянова, д. 1 (м. «Коньково»).

Тел.: (495) 434-55-29.

Внутренние болезни



**Учебник в 2-х томах
с компакт-диск**

**Том 2
648 с., 2006**

Тираж 5000 экз.

Под редакцией
Мухина Н.А., Моисеева В.С.,
Мартынова А.И.

Отличительные особенности

- В учебнике, написанном в соответствии с «Программой по внутренним болезням для студентов высших медицинских учебных заведений», изложены современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике, клинической картине, лечению и профилактике заболеваний внутренних органов. Заболевания представлены по разделам: заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, органов пищеварения, ревматические заболевания, болезни крови, неотложные состояния и острые отравления. Подробно описаны особенности питания при заболеваниях внутренних органов, отдельные главы посвящены ожирению и метаболическому синдрому, остеопорозу, ВИЧ-инфекции и опасностям лекарственной терапии.
- Учебник снабжён приложением на компакт-диске.
- Предназначен для студентов медицинских вузов.

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел./факс: (495) 101-39-07.

Книга – почтой:

заказ по тел./факсу: (495) 101-39-07,
228-09-74, 228-09-75
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:

www.geotar.ru, www.medknigaservis.ru

Интернет-адрес проекта

«Национальные руководства»

<http://nr.asnmok.ru>

Оптовая продажа:

Тел./факс: (495) 101-39-07.

e-mail: iragor@geotar.ru.

Имеются представительства в различных регионах России.

Узнать о вашем представительстве можно по тел.: (495) 746-69-46

Розничная продажа:

Фирменные магазины в Москве:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8 (м. «Фрунзенская»).

Тел.: (495) 245-86-21.

Москва, ул. Островитянова, д. 1 (м. «Коньково»).

Тел.: (495) 434-55-29.

Эндокринология

Национальное руководство

Отличительные особенности

- Национальное руководство по эндокринологии разработано и рекомендовано Российским обществом эндокринологов. В книгу вошли общие и частные вопросы эндокринологии, содержащие объединённую согласованную позицию ведущих отечественных специалистов. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний разработаны ведущими специалистами. Национальные руководства — первая в России серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих в себя всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последилового образования. В отличие от большинства других руководств, в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали ведущие специалисты-эндокринологи — сотрудники Эндокринологического Научного Центра Росмедтехнологии, клиники эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, специалисты кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ Росздрава, ведущие эндокринологи кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии лечебного факультета Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова
- Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования.
- Руководство предназначено эндокринологам, врачам общей практики, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам, ординаторам, аспирантам.



880 с.
прилагается
компакт-диск
цена 990 руб.

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел./факс: (495) 101-39-07.

Книга — почтой:

заказ по тел./факсу: (495) 101-39-07,
228-09-74, 228-09-75
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:

www.geotar.ru, www.medknigaservis.ru

Интернет-адрес проекта
«Национальные руководства»
<http://nr.asmok.ru>

Оптовая продажа:

Тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: iragor@geotar.ru.

Имеются представительства в различных регионах России.

Узнать о вашем представительстве можно по тел.: (495) 746-69-46

Розничная продажа:

Фирменные магазины в Москве:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8 (м. «Фрунзенская»).

Тел.: (495) 245-86-21.

Москва, ул. Островитянова, д. 1 (м. «Коньково»).

Тел.: (495) 434-55-29.

Общая неврология

А.С. Никифоров, Е.И. Гусев

Отличительные особенности



720 с., 2007

- Книга содержит большой объем информации по общей неврологии. В первой ее части представлена пропедевтика нервных болезней. После краткого исторического очерка и необходимых сведений о чувствительной и двигательной системах следуют главы, посвященные морфологии и клинике поражения различных отделов нервной системы – от спинного мозга и периферических нервных структур до коры головного мозга и высших психических функций.
- Во второй части книги представлены клинические данные по поводу таких, относящихся к общей неврологии, основных клинических феноменах, как расстройства сна, синкопальные состояния, внутричерепная гипо- и гипертензия, отек и вклинения головного мозга, гидроцефалия, коматозные состояния, аномалии развития черепа, позвоночника, головного и спинного мозга, олигофрения и деменция, головная и лицевая боль. Отдельные главы посвящены нейроофтальмологии, нейроотологии и ликворологии. В приложении приводится полный текст Международной классификации головных болей (2003 г.).
- Книгу завершает развернутый предметный указатель.
- Издание представляет собой учебное пособие по неврологии для врачей-неврологов (ординаторов, аспирантов, практических врачей поликлиник и стационаров), а также для врачей, проходящих последипломную специализацию и усовершенствование по неврологии. Она может быть полезной также для врачей смежных с неврологией специальностей и для студентов старших курсов медицинских вузов.

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, Москва, ул. Россолимо, 4.

Тел./факс: (495) 246-39-47

Книга – почтой.

Заказ по тел./факсу: (495) 101-39-07,
228-09-74

e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:

www.geotar.ru, www.medknigaservi

Интернет-адрес проекта

«Национальные руководства»:

http://nr.asnmok.ru

Оптовая продажа.

Тел./факс: (495) 246-39-47, 101-39-07,

e-mail: iragor@geotar.ru.

Имеются представительства в различных регионах РФ

Узнать о вашем представительстве

можно по тел.: (495) 746-69-46

Розничная продажа.

Фирменные магазины в Москве:

Москва, ул. Трубцевая, д. 8 (м. «Фрунзенская»).

Тел.: (495) 245-86-21.

Москва, ул. Островитянова, д. 1 (м. «Коньково»).

Тел.: (495) 434-55-29.

Российский терапевтический справочник



**880 с.
прилагается
компакт-диск
цена 990 руб.**

Под редакцией
академика РАМН А.Г. Чучалина

Отличительные особенности

- Справочник содержит информацию примерно о 700 заболеваниях, в том числе клинические рекомендации по наиболее распространенным заболеваниям и синдромам; дополнен информационными приложениями (лабораторные нормативы, обзор российского законодательства в области охраны здоровья, справочная информация о высших медицинских учебных заведениях и органах управления здравоохранением). В конце книги имеется предметный указатель заболеваний и синдромов.
- Издание подготовлено при участии профессиональных врачебных обществ, ведущих научно-исследовательских институтов Министерства здравоохранения и социального развития РФ и РАМН, медицинских вузов.
- Предназначен врачам всех специальностей, научным работникам, организаторам здравоохранения, интернам, ординаторам, студентам старших курсов медицинских вузов.

На компакт-диске содержится:

- атлас цветных иллюстраций по группам заболеваний (болезни крови, глазные, инфекционные заболевания, болезни, передающиеся половым путем);
- справочник лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи;
- обзор российского законодательства в области охраны здоровья граждан.

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел./факс: (495) 246-39-47

Книга – почтой.

Заказ по тел./факсу: (495) 101-39-07,
226-09-74
e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин:

www.geotar.ru, www.medknigaservi

Интернет-адрес проекта

«Национальные руководства»:

http://nr.asmok.ru

Оптовая продажа.

Тел./факс: (495) 246-39-47, 101-39-07,
e-mail: iragor@geotar.ru.

Имеются представительства в различных регионах РФ.
Узнать о вашем представительстве
можно по тел.: (495) 746-69-46

Розничная продажа.

Фирменные магазины в Москве:

Москва, ул. Трубецкая, д. 8 (м. «Фрунзенская»).

Тел.: (495) 245-86-21.

Москва, ул. Островитянова, д. 1 (м. «Коньково»).

Тел.: (495) 434-55-29.

**Книги Издательской группы «ТЭОМАР-Медиа»
Вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:**

Илита
690037, Владивосток,
Адмирала Юмашева, 14 «Б», 90
4232-44-12-37

Мир знаний ЧП Г.П. Менсимова
473000, Астана, Пр-т Победы, 52-42
8-3172-23-93-64

Лира-2
614036, Пермь, Леонова, 10"А"
(3422) 26-66-91; 26-44-10,
ф. 26-20-91

ИП Н.Г. Гнедько
247760, Республика Беларусь, Мозырь,
Ленинская, 9,10
т/ф 103-75-2351 7-85-81

ИП И.Л. Баранок
210027, Витебск, Чкалова, 9,4,25
(0212)21-59-57 (дом.),
56-54-85 (моб.) 36-38-83 (раб.)

ЧП А.С. Сниткина
Украина, г. Киев
8-10-38-044-274-49-79

Сахаутдинов Риф Гакифович, г. Уфа
г. Уфа, Рязанская, д.66
(3472) 37-87-93, 56-29-06 ф. 8-917-342-51-63
(56-53-23, 56-52-86)

Книга г. Владимир
600017, Владимир, Горького, 44
0922332209

Книжный мир г. Красноярск
660049 Красноярск, Проспект Мира, 86,
3912 27-39-71

Книготорг
453120, респ. Башкортостан, г. Стерлитамак, пр.
Октября, 59
3473 24-3102, 24-39-90
ф. Назира Талгатовна

Библиотечный коллектор респ. Чувашия
428020, Чувашская респ.,
Чебоксары, Петрова, 7
8352 62-15-67, 62-03-70

магазин «Мысль»
426034, Ижевск, Пушкинская, 202
8-341278-38-85

Магнитогорский ТД «Союз»
455000, Челябинская обл, Магнитогорск
Строителей, 58/1
3519-226-232-322-604. 227-830

СГМУТП «Книга» г. Сургут
628403, Тюменская обл., Сургут, Сибирская, 12
3462 37-58-11, 31-04-11, 35-23-01, 37-58-11
бухгалтерия

Дом Книги г. Вологда
160001, Вологодская обл, Вологда
Мира, 38
8172 72-17-43, 72-32-23 (факс)

Крутозор
214004, Смоленск, Октябрьской
Революции, 13
0812-65-86-65

Курскнига
Курск, Ленина, 11
0712 52-06-02, 22-77-23

Дом Книги г. Одесса
65026, г. Одесса, Ул. Дерибасовская, 27
0428 22-74-50

Череповецкнига
162622, Череповец, пр. Победы, 73
8202-55-52-80, 55-14-27

Школьник
308600, Белгород, Театральный пр, 1
8 0722-32-43-22

Дом Книги г. Нальчик
360000, Кабардино-Балкарская респ, Нальчик,
проспект Ленина, 10
8662-42-39-53, 42-33-71

Ивкнига
153038, Иваново, Кудряшова, 98
4932-56-15-76, 56-20-77, 53-78-72
факс 56-15-01, 56-05-81

**Книги Издательской группы «ТЭОМАР-Медиа»
Вы можете приобрести у следующих
региональных представителей:**

ЧП С.А. Войда
660130, Красноярск, Гусарова, 27-26
8-3912-58-52-66, 46-55-37 ф.,
49-03-49, 8-902-925-20-36

Дом Книги г. Екатеринбург
620077, Екатеринбург, А.Валека, 12
(343)358-12-00, 358-18-98,
359-41-04 факс 358-14-84

Медлитература ООО
(ЧП Мухаммадиев)
420088, Респ. Татарстан, г. Казань, а/я 73
т/ф (843)236-32-29,
сотовый (843)247-82-72

Мир знаний г. Якутск
677018, г. Якутск, Проспект Ленина, 40
4112-33-13-86 т/ф

ЧП Н.В. Перескоков
664075, Иркутск, Станиславского, 9-65
т. 3952-20-06-68, 22-79-09

ЧП Ю.Ш. Пилданова 670000, Улан-Удэ,
главпочтамт; а/я 5327
т/ф (3012)21-92-29, 62-92-82

Спецкнига и К г. Новосибирск
630058, Новосибирск, Тихая, 3
383-334-53-75 т/ф, 263-66-88

Топ-книга
630117, Новосибирск, Арбузова, 1/1
383-336-10-26, 336-10-27, 336-10-32

ЧПБЮЛ В.В. Федорин. г. Барнаул,
Дорожная, 30
(3852)46-32-02

ЧП В.Г. Хорошавин
644099, Омск, Ленина, 19
(3812)23-23-55, 24-65-35, 24-68-73

Деловая книга
680045, Хабаровск, ул. Путьева, д. 1А
(район Института культуры)
(4212) 36-06-65, 33-91-31,
30-65-66(ф), после 19 час. 70-34-61

ЧП Г.А. Толстопятова
603005, г. Нижний Новгород; а/я 101
8312-39-11-33 ф

Учебная литература
432600, Ульяновск, Гончарова, 3
8-8422-40-20-62,
40-21-65, 45-08-46 ф

Читающий Саратов плюс
410026, г. Саратов, ул. Московская, д.157
(8452) 51-87-62, ф. 51-66-34
52-49-59

ЧП И.В. Шишкин 620039, Екатеринбург,
ул. Машиностроителей, 12-24
(343) 338-77-25 т/ф

Дом Книги г. Санкт-Петербург
191186, г. С.-Петербург, Невский пр-т, д. 28
812-318-49-15, 312-01-84, ф. 311-94-65

Книжный мир г. Тверь
170000, Тверь, Свободный пер., 28
4822-34-33-85

Краснодарский Дом книги
350000, г. Краснодар, ул. Красная, 43
62-31-19 Арефьев Сергей Владимирович (директор)

ЧП И.В. Кузьменок
г. Санкт-Петербург, ДК им. Н.К. Крупской,
книжная ярмарка,
место 54-80
8-812-772-77-64, 8-911-246-86-93

РОССЫ (поставки в города Южного округа)
357600, Ставропольский край, г. Ессентуки,
Октябрьская, 424
87934-6-93-09

ЧП Э.С. Хаджалиев
367030, Дагестан, Респ. Махачкала,
Пр-т Имама-Шамилы, 55, 201
8722-67-87-92 раб,
8722-61-30-67 дом

Внешторгсервис
(возможность поставки книг в страны СНГ)
460052, г. Оренбург, ул. Липовая, д. 9, кв. 252
89033602319, ф. 3532-630635

ВНИМАНИЕ!

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ «ГЭОТАР-Медиа»

Розничная продажа

- В книжных магазинах «Медкнигасервис»

Москва, ул. Трубецкая, 8,
здание ММА им. И.М. Сеченова
(м. «Фрунзенская»).

Тел./факс: (495) 245-86-21

<http://www.geotar.ru>



Москва, ул. Островитянова, 1,
здание РГМУ, учебный вход
(м. «Коньково» или «Юго-Западная»).

Тел.: (495) 434-55-29

<http://www.geotar.ru>



- В магазине «Дом медицинской книги», а также в специализированных отделах крупнейших книжных магазинов Москвы и других городов РФ (*цена договорная*)

Подписка

- Книга — почтой (по ценам каталога «Книга — почтой»)
Тел.: (495) 228-09-74, 228-09-75, e-mail: bookpost@geotar.ru
- Интернет-магазин: www.geotar.ru

Оптовые продажи

- ТД «Медкнигасервис»

Москва, ул. Малая Пироговская, 1а.

Тел./факс: (495) 101-39-07, 746-69-46

e-mail: iragor@geotar.ru; <http://www.geotar.ru>

Адрес издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»:

119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,

тел./факс: (495) 101-39-07, 246-39-47.

Учебное издание

И.И. Дедов

Г.А. Мельниченко

В.Ф. Фадеев

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Подписано в печать 27.06.07. Формат 60х90 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 27 п.л. Тираж 3000 экз. Заказ № 881

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,

тел./факс: (495) 101-39-07,
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15.

ISBN 978-5-9704-0529-1



9 785970 405291



Дедов Иван Иванович

Профессор, доктор медицинских наук, академик РАН и РАМН, директор эндокринологического научного центра Росмедтехнологии МЗ РФ, заведующий кафедрой эндокринологии Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова, президент Российской ассоциации эндокринологов



Мельниченко Галина Афанасьевна

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, заместитель директора Эндокринологического Научного Центра РАМН Росмедтехнологии МЗ РФ, профессор кафедры эндокринологии Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов.



Фадеев Валентин Викторович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова.